



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

DISERTACION

Për Marrjen e Gradës Shkencore
DOKTOR

SËMUNDJET MIKROBIKE FEBRILE DHE SINDROMI FEBRIL MIMETIKO- INFEKTIV NË EPOKËN E GLOBALIZMIT

(Përballja e profileve febrile të origjinave të ndryshme ndërmjet tyre për të ndërtuar identikitin kliniko-paraklinik-terapeutik përkatës dhe algoritmin menaxhues racional)

Kandidati:
Migena QATO

Udhëheqës Shkencor:
Prof. Dr. Dhimitër Kraja

Tiranë 2022

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I I MJEKËSISË TIRANË
FAKUTETI MJEKËSISË
DEPARTAMENTI SËMUNDJEVE INFEKTIVE DHE DERMATOLOGJISË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. Migena QATO

**PER MARRJEN E GRADES SHKENCORE
“DOKTOR”**

SPECIALITETI: SËMUNDJET INFEKTIVE

**SËMUNDJET MIKROBIKE FEBRILE DHE SINDROMI FEBRIL
MIMETIKO- INFEKTIV NË EPOKËN E GLOBALIZMIT**

**(Përballja e profileve febrile të origjinave të ndryshme ndërmjet tyre për të
ndërtuar identikitin kliniko-paraklinik-terapeutik përkatës dhe algoritmin
menaxhues racional)**

MBROHET NË DATË 14.04.2022 PARA JURISË:

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| • Prof. Dr. Arjan Harxhi | KRYETAR |
| • Prof.Asc.Dr. Najada Como | ANËTAR (OPONENT) |
| • Prof. Dr. Pal Xhumari | ANËTAR (OPONENT) |
| • Prof. Dr. Andi Koraqi | ANËTAR |
| • Prof. Dr. Elizana Petrela | ANËTAR |

FALENDERIME

Në fund të këtij rrugëtimi të gjatë dhe të mbushur me emocione, jam e lumtur që shoh të finalizohet një projekt i cili shpresoj të japë kontributin e tij modest në rradhët e projekteve shkencorë të vendit tonë.

Jam pafundësisht e nderuar që pata fatin të shkel në gjurmet e dizertacioneve legjendarë të Shërbimit të Sëmundjeve Infektive gjatë konceptimit dhe zhvillimit të këtij projekti.

Ndaj dhe sot falenderimet shkojnë për profesorët e Shërbimit të Sëmundjeve Infektive, të cilët më dhanë mundësinë dhe mbështetjen e tyre të pakushtëzuar në këto vite, për Prof Najadën, Prof Arjanin, dhe Prof Pellumbin!

Në falenderim i vecantë shkon për Profesor Dhimiter Kraja, ideatorin e kësaj teme si dhe udhëheqesin Shkencor i cili me idetë e tij inovatore, genialitetin dhe praktikën e pacmuar klinike ka qënë guida e kësaj teme.

Faleminderit!

Shkurtime

PCR	Proteina C-reaktive;
ESR	Erythrocyte Sedimentation rate;
AADIV	Abuzuesit Aktiv te Drogave Intravenous
TBC	Tuberkuloz
AIJS	Antinflamator jo steroid
HIV	Virusi i imunodeficiencies se fituar
AIDS	Sindromi i imunodeficiencies se fituar
AST	Aspartat aminotransferaza
ALT	Alanine aminotransferaza
LDH	Laktat dehidrogenaza
HBV	Virusi i Hepatitit B
CHB	Heptiti B kronik
ALP	Fosfataza alkaline
GGT	Gama glutamil transpeptidaza
LDH	Laktat dehidrogjenaza
INR	Raporti internacional i normalizuar
HCV	Virusi i hepatitit C
HDV	Virusi i hepatitit delta

Pasqyra e Lendes

FALENDERIME	iii
Shkurtime.....	iv
Pasqyra e Lendes.....	v
Lista e tabelave	vii
Lista e figurave	viii
Abstrakt.....	ix
Abstract	x
I. Perkufizimi	xi
II. Historiku.....	xii
III. EPIDEMIOLOGJIA	xiii
IV. ETIOLOGJIA	xiv
1. Shkaqet infektive te FUO.....	xv
2. Shkaqet neoplazike te FUO	xvi
3. Shkaqet Inflamatore/joinfektive perfshijne:	xvi
V. FIZPATOLOGJIA	xvii
Termorregullimi.....	xvii
Përcaktimi i temperaturës së trupit normale dhe febrile	xviii
Ethet: roli i pirogjeneve dhe kriogjeneve.....	xix
Pirogjenet	xx
Kriogjenet	xx
Rrugët patogenetike te ethes	xxi
FIZPATOLOGJIA E ETES TUMORALE	xxiv
Simptoma “Ethe”	xxv
Klasifikimi, llojet dhe tiparet e kurbes febrile	xxvii
Klasifikimi, llojet dhe modelet e etheve	xxvii
Mekanizmat patogenetike te Ethes	xxvii
Mekanizmat themelorë të modeleve të etheve.....	xxx
Rëndësia diagnostike e modeleve të etheve.....	xxx
VI. KLINIKA.....	xxxii
VII. DIAGNOZA	xxxiv

KONSIDERATAT DIAGNOSTIKE.....	xxxvi
Historia e sëmundjes	xxxvi
Ekzaminimi Fizik.....	xxxvii
VIII. TRAJTIMI	xl
Trajtimi i ethes me antipiretike	xl
IX. STUDIMI.....	42
Qellimi i studimit	42
Objektivat.....	42
MATERIALI DHE METODIKA	42
Metodologjia e analizës statistikore.....	46
REZULTATE	47
DISKUTIM.....	84
PERFUNDIME.....	91
REKOMANDIME	93
BIBLIOGRAFIA	95

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive ne studim.....	47
Tabela 3. 2 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite te pacienteve me FUO....	48
Tabela 3. 3 Statistia e permbledhur e moshes sipas nozologjive.....	51
Tabela 3. 4 Perfundimi ne exitus	52
Tabela 3. 5 Shperndarja e rasteve exitus sipas karakteristikave sociodemografike dhe nozologjive.....	53
Tabela 3. 6 Statistika e permbledhur e moshes se pacienteve	55
Tabela 3. 7 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve.....	56
Tabela 3. 8 Perfundimi ne exitus	59
Tabela 3. 9 Shperndarja e rasteve exitus sipas karakteristikave sociodemografike dhe nozologjive.....	59
Tabela 3. 10 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve.....	60
Tabela 3. 11 Lokalizimi dhe tipi i tumorit	62
Tabela 3. 12 Karakteristikat sociodemografike	64
Tabela 3. 13 Shenjat klinike per 554 paciente te hospitalizuar si Sindrome Febrile	66
Tabela 3. 14 Korrelacioni i nozologjive Infektive me te dhenat biologjike	67
Tabela 3. 15 Korrelacioni i patologjive tumorale me te dhenat biologjike	68
Tabela 3. 16 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me EAP	69
Tabela 3. 17 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me FUO	69
Tabela 3. 18 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me ET. .	70
Tabela 3. 19 Vlerat permbledhese e parametrave biokimike per pacientet febrile.....	70
Tabela 3. 20 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me EAP	71
Tabela 3. 21 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me FUO.....	72
Tabela 3. 22 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me E. Tumorale.....	73
Tabela 3. 23 Te dhenat mikrobiologjike te perfituara nga hemokulturat	75
Tabela 3. 24 Vlerat e temp. sipas tipit te ethes	75
Tabela 3. 25 Kohezgjatja e diteqendrimit sipas tipit te ethes	76
Tabela 3. 26 Asocijimi Nozologji infektive -Profil Ethe.....	78
Tabela 3. 27 Profili i ethes tek pacientet me nozologji tumorale.....	79
Tabela 3. 28 Korrelacioni Nozologji - Pergjigje ndaj antipiretikeve.....	82
Tabela 3. 29 Numri i pacienteve te trajtuar me antipiretike dhe kohezgjatja e trajtimit..	83

Lista e figurave

Figura 3. 1 Histogrami i moshes se pacienteve me FUO.....	48
Figura 3. 2 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas gjinise	49
Figura 3. 3 Karakteristikat sociodemografike te pacienteve me FUO.....	50
Figura 3. 4 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive FUO	50
Figura 3. 5 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas nozologjive	51
Figura 3. 6 Krahasimi i moshes mesatare sipas nozologjive dhe sipas gjinise.....	52
Figura 3. 7 Histogrami i moshes se pacienteve me EAP	55
Figura 3. 8 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve	57
Figura 3. 9 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive	57
Figura 3. 10 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas nozologjive	58
Figura 3. 11 Krahasimi i moshes mesatare sipas nozologjive dhe sipas gjinise.....	58
Figura 3. 12 Karakteristikat sociodemografike te pacienteve.....	61
Figura 3. 13 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive	61
Figura 3. 14 Lokalizimi dhe tipi i tumorit.....	63
Figura 3. 15 Shperndarja e nozologjive sipas gjinise	64
Figura 3. 16 Shperndarja e nozologjive sipas grupmoshes.....	65
Figura 3. 17 Shperndarja e nozologjive sipas vendbanimit	65
Figura 3. 18 Krahasimi i nivelit te WBC sipas tipit te etheve	74
Figura 3. 19 Krahasimi i nivelit te PCR sipas tipit te etheve	74
Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave te temp. sipas tipit dhe origjines se etheve.....	76
Figura 3. 21 Krahasimi i ditëqendrimit sipas tipit dhe origjines se etheve.....	77
Figura 3. 22 Korrelacioni i temperatures me diteqendrimin.....	77
Figura 3. 23 Profili i ethes se nozologjive infektive	79
Figura 3. 24 Asocijimi Nozologji infektive -Profil Ethe	79
Figura 3. 25 Profili i ethes tek pacientet me nozologji tumorale	81
Figura 3. 26 Ditetrajtimi sipas llojit te antipiretikëve	83

Abstrakt

Sindromet febrile e vecanerisht ethet me origjinë të panjohur mbeten një nga sfidat më të vështira diagnostikuese në mjekësi.

Tradicionalisht ethja perfaqson një indikator madhor të një Infeksioni, ku perfshihen si sëmundjet infektive febrile tradicionale ashtu edhe ato emergjente, riemergjente, oportuniste, tropikale dhe bioterroriste.

Sëmundjet e reja infektive febrile jane në shtim e sipër sidomos në epokën e globalizmit, ndryshimeve klimaterike dhe të HIV/AIDS-it, dukuri kjo,që tashme është e evidente edhe në Shqiperi. Por jane gjithashtu të shumta edhe patologjitë febrile jo infektive me karakter infektivo-mimetik.

Edhe këto grup semundjesh janë në shtim e sipër për arsye te ndryshme (ku përfshihet rritja e jetëgjatësisë në përgjithësi dhe patologjive të ndryshme,tumorale,autoimune, ,imunosupresive, dhe atyre kronike në veçanti falë përmirësimit të protokolleve mjekuese,kushteve të jeteses e tjere; procedurave te thella investigative dhe terapeutike;globalizmit në tërë aspektet e tij ku rroket dhe ai mikrobik e tjerë.

Për shkak se ethet me origjinë të panjohur mund të shkaktohen nga mbi 200 çrregullime malinje/neoplazike, infektive, reumatike/inflamatore dhe të ndryshme, klinikistët shpesh urdhërojnë imazhe dhe teste specifike që nuk bazohen në të dhëna klinike specifike si dhe aplikohen regjime terapeutike të cilat rezultojnë jo efikase shpeshherë

Percaktimi i natyrës së sindromit febril në rastet infektivo-mimetike është shumë i rëndësishëm sepse evitohen vonesa në identifikimin e patologjisë,duke ndikuar në përhapjen apo evolucionin e saj përdorimin e panevojshem antimikrobikëve,që mund të duken sikur veprojnë për njëfare kohe;aplikimin e algoritmeve infektologjike të gjerë e të panevojshëm dhe të kushtueshëm ;mundësinë e shfaqjen së veprimeve të padëshirueshem të tyre në një subjekt delikat .

***Fjalë kyçe:** Sindromi Febril, Mikrobik, Globalizmi*

Abstract

Febrile syndromes and especially fever of unknown origin remain one of the most difficult diagnostic challenges in medicine.

Fever traditionally represents a major indicator of an Infection, including both traditional febrile infectious diseases as well as emergent, re-emergent, opportunistic, tropical and bioterrorist diseases.

New febrile infectious diseases are on the rise, especially in the era of globalization, climate change and HIV / AIDS, a phenomenon that is already evident in Albania. But there are also many non-infectious febrile pathologies with infectious-mimetic character.

These groups of diseases are also increasing for various reasons (including the increase in life expectancy in general and various pathologies, tumor, autoimmune, immunosuppressive, and chronic in particular thanks to the improvement of treatment protocols, living conditions and others; deep investigative and therapeutic procedures; globalization in all its aspects where it grabs and the other microbial.

Because fever of unknown origin can be caused by over 200 malignant / neoplastic, infectious, rheumatic / inflammatory and various disorders, clinicians often order specific images and tests that are not based on specific clinical data and apply therapeutic regimens which often result in inefficient

Determining the nature of febrile syndrome in infectious-mimetic cases is very important because delays in identifying the pathology are avoided, influencing its spread or evolution, the use of unnecessary antimicrobials, which may seem to act for some time; the application of infectious algorithm widespread and unnecessary and costly; the possibility of their unwanted actions appearing in a delicate subject.

Keywords: *Febrile syndrome, Microbial, Globalism*

I. Perkufizimi

Ethja përfaqeson një nga indikatorët më të vjetër klinike të sëmundshmërisë dhe në të njëjtën kohë dilemën madhore diagnostike në praktikën e përditshme klinik. Kjo karakteristikë e bën gjithashtu arsyen më të fortë dhe më të shpeshtë të konsultave ndërspecialistike mjekësore në mbarë botën ^{1,2}

Ethja shfaqet kryesisht si një përgjigje ndaj infeksionit, inflamacionit ose traumave.

Por e parë në këtë prizëm është e `mbithjeshtëzuar` duke qënë se ethja tashmë tregon fort dhe qarte *nje përgjigje adaptive të bujtësit ndaj sfidave të ndryshme imunitare ,qofshin keto me natyrë infektive ose jo.*

Dhe pse rritja e temperaturës trupore është një komponent i njëzuar i përgjigjes febrile ,nuk mund te përkufizohet si sinonim i ethes.

Tashme, është konkluduar se ethja perfaqson një rritje të temperatures trupore mbi nivelin e fluktuacioneve ditore ne kuader te nje `set point` termorregullator te rritur

^{1,2,3,4}, Per te evidentuar natyrën adaptuese te përgjigjes febrile, Unioni Ndërkombëtar I Shkencave Fiziologjike për Fiziologjinë Termale në 2001 ,e përkufizoi ethen si një gjëndje e temperaturës trupore të rritur , e cila shpesh por jo domosdoshmerisht është pjesë e një përgjigje mbrojtëse të bujtësit ndaj invazionit të mikroorganizmave të gjallë ose jo (të cilët njihen si patogjene ose të huaj nga bujtësi ^{5,6}

Kompleksiteti i përgjigjes febrile mund t'i atribuohet efekteve të tij multi-sisteme të orkestruar nga mekanizmat endokrin, neurologjik, imunologjik dhe të sjelljes së bujtësit (ose fizike). Përveç rritjes së rregulluar të temperaturës së trupit, ethja shoqërohet gjithashtu nga sjellje të ndryshme të cilat reflektojnë sëmundjen, ndryshime në karakteristikat metabolike dhe fiziologjike të sistemeve të trupit dhe ndryshimet në përgjigjet imune ^{2,3} Përgjigjja febrile, pra, mbetet një kontribues i rëndësishëm në patogjenezën, paraqitjen klinike dhe rezultatin e shumë sëmundjeve. Rrjedhimisht, te kuptuarit e ethes dhe përgjigjes febrile, është më rëndësi jetësore në diagnostikimin, trajtimin dhe ndjekjen e sëmundjeve të ndryshme.

II. Historiku

Temperatura është ndoshta shenja më e lashtë e sëmundjes. Ajo daton që nga vetë qytetërimi.

Qytetërimet më të vjetra (egjiptiane, mesopotamiane, kineze, indiane dhe greke) edhe pse asokohe demonstuan njohuri të gjera të anatomisë dhe fiziologjisë, prireshin ta shihnin ethet si një fenomen të nxitur nga shpirtrat e këqij.

Shumë mjekë të lashtë, kryesisht grekët, besonin në efektet e dobishme të etheve..

Nga shekulli i tetëmbëdhjetë, ethet mendohej të ishin një derivatt apo nënprodukt i dëmshëm i infeksionit (koncepti i rilindjes mjekësore). U prezantuan antipiretikë dhe që atëherë përdorimi i tyre i gjerë është konsideruar si i dobishëm.

Koncepti mjekësor i 'ethet' ka pësuar ndryshime të thella gjatë shekujve. Galeni i Pergamonit e konsideronte ethet si një sëmundje sistemike në vetvete dhe ishte vetëm midis shekullit të 17-të dhe 18-të që Hermann Boerhaave dha një vlerësim më të kujdesshëm të fenomeneve klinike që lidhen me ethet.

Përveç teorive të pasakta, një pengesë kryesore për zhvillimin e një studimi racional mbi ethet ka qenë mungesa e instrumenteve të duhura matëse; në fakt, termometri klinik nuk u përdor në mënyrë të përhapur në praktikën e përditshme mjekësore deri në mesin e shekullit të 19-të. Gjatë së njëjtës periudhë, Ignaz Semmelweiss postuloi se ndryshimet patologjiko-anatomike të regjistruara tek gratë që kishin vdekur për shkak të etheve puerperale përfaqësonin një realitet patologjik të sugjeruar klinikisht nga një grup i tërë simptomash dhe shenjash, mes tyre edhe ethet. Edhe nëse është bërë përparim i madh në shekullin e 20-të në lidhje me ethet, e cila aktualisht konsiderohet si shenjë klinike e shumë sëmundjeve të ndryshme, vlerësimi etiologjik i saj mbetet një sfidë. Në fakt, në vitin 1961 u përcaktua zyrtarisht tabloja klinike e 'Etheve me origjinë të panjohur'. Edhe pse një etiketim i tillë diagnostikues është në fakt një mbulesë për paaftësinë tonë për të zbuluar shkaqet e vërteta të etheve, në këtë rast, në mënyrë paradoksale, ethet rithehen kthehen në piken ku përfaqsojnë të gjithë tablonë patologjike, ashtu siç ndodhte shumë shekuj më parë.

III. EPIDEMIOLOGJIA

Njohja e epidemiologjisë në një rajon është vendimtare për informimin e strategjive të shëndetit publik, shpërndarjen e burimeve dhe monitorimin e efekteve të ndërhyrjeve. Megjithatë, ekzistojnë sfidat thelbësore, të cilat pengojnë përpilimin e këtyre strategjive. Një nga sfidat më të rëndësishme është aksesimi i kufizuar në nivelet e ndryshme të kujdesit shëndetësor.

Për shkak se pacientët nuk mund të paraqiten zakonisht në një institucion shëndetësor për kujdes gjatë një episodi febril, një numër i konsiderueshëm i rasteve mund të mungojnë, duke çuar në një nënvlerësim të barrës së vërtetë epidemiologjike të këtyre patologjive.

Një tjetër kufizim i rëndësishëm është se shumë studime që vlerësojnë sëmundjen febrile kryhen vetëm për disa muaj dhe nuk përfshijnë një vit të plotë kalendarik. Prandaj, këto studime nuk do të konsideronin në mënyrë adekuate variacionet sezonale në sëmundje dhe sëmundje, dukuria e të cilave është dokumentuar gjerësisht.^{7,8,9}

Ethja neoplastike është një tjetër diagnozë klinike sfiduese por thelbësore. Në ethet me origjinë të panjohur, studimet vlerësojnë se incidenca e etheve neoplastike është diku nga 7 deri në 31%. Në pacientin febril me sëmundje malinje, ethja tumorale është shkak i zakontë i etheve jo-infektive (41%).^{10,11,12}

Aktualisht, sipas literaturës botërore, leukoza, limfoma, sarkoma, myksoma atriale, kanceri renal, dhe hepatokarcinoma celulare përfaqëson tipet më frekvente tumorale, ndërkohë që kohët e fundit po identifikohen edhe lloje të tjerë të rëndësishëm të tumoreve solide.^{13,14,15,16}

Ethja akute e padiferencuar (EAP) është paraqitja më e zakonshme klinike në të tre nivelet e kujdesit shëndetësor në vendet në zhvillim dhe përfaqëson një problem serioz për shëndetin publik, veçanërisht në zonat rurale ku infrastruktura, ambientet laboratorike klinike dhe kushtet sanitare mbeten të varfra.

EAP i referohet nga pikepamja kronologjike një kohëzgjatje akute dhe të shkurtër të sëmundjeve të febrile të shoqëruara nga simptoma dhe shenja jo specifike, ndryshe nga ethet me origjinë të panjohur (FUO), të quajtura ndryshe e Sëmundjet Febrile të zgjatura.^{17,18}

Prevalencat lokale të EAP janë individuale dhe specifike sipas tipareve epidemiologjike të një vendi. Gjithsesi janë pikerisht këto vecanti epidemiologjike që shërbejnë si një pike referimi e rëndësishme për diagnozën diferenciale të Sindromeve Febrile. Gjithsesi, neget fakt që përpos evidencave epidemiologjike dhe informacioneve të detajuara në lidhje me shpërthimet dhe prevalencat e këtyre patologjive, shpeshherë ato anashkalohen duke u trajtuar në mënyrë empirike.

IV. ETIOLOGJIA

Shkaqet e FUO mund të ndryshojnë gjeografikisht bazuar në ekspozimet rajonale, zhvillimin ekonomik dhe mjetet diagnostike në dispozicion. Për shembull, në vendet në zhvillim, mund të mbizotërojë infeksioni, ndërkohë që patologitë jo infektive, ato inflamatore dhe malinje janë më të zakonshme në vendet në zhvillim

Lista e probabiliteteve etiologjike është e gjerë dhe është e dobishme për të kryer diagnozën diferenciale në kategori më të gjera, të tilla si infeksioni, situatat inflamatore jo-infektive, malinjancat dhe të ndryshme.^{20,21,22,23}

Në vitet e fundit është evidentuar se mbizotërojnë çrregullimet inflamatore jo-infektive, duke i kaluar shkaqet infektive në plan të dytë.

Një studim kohort i 290 subjekte me i FUO-së në periudhen 1990 dhe 1999 zbuloi se sëmundjet inflamatore jo-infektive u hasën në 35.2% të rasteve, infeksionet në 29.7%, shkaqet e ndryshme në 19.8% dhe malignancat në 15.1%. Pjesa më e madhe e diagnozave u diagnostikuan brenda 3 vizitave ose 3 ditëve spitalore.

Këto të dhëna ,në fakt përfaqëson një revolucion ,duke hedhur poshtë vlerësimet paraprake, në të cilat diagnozat nozologjike dominoheshin nga infeksionet, të pasuara nga malinjancat , sëmundjet vaskulare kolagenit, dhe patologjitë e ndryshme.

Me rritjen e përdorimit të imunomodulatorëve të përdorur për të trajtuar një gamë të zgjeruar të patologjive të ndryshme, kategoria e shkaqeve infektive mund të rimarrë sërish rolin e saj si shkak i FUO.

Një tjetër evidencë interesante,e krahasuar me studimet e mëparshme, është se shkalla e shkaqeve të panjohura është më e lartë sesa në vlerësimet paraprake, me 33.8% që mbeten të pa diagnostikuara pas 7 ditëve investigime.^{24,25}

Sigurisht që për këto të dhëna ka shpjegime bindëse. Në fakt afati 7 ditor është mjaft i shkurtër për të përjashtuar të gjitha diagnozat e mundshme , teste më të reja diagnostike mund të kërkojnë transportim në laboratorë specifike dhe diagnoza mund të zgjasë më shumë se 7 ditë^{26,27,28} Shkaqet e FUO shpesh janë patologji me një prevalencë të caktuar,pra jo të rralla,por shpesh me paraqitje atipike.

Me poshte shihen te listuara shkaqet më të zakonshmet, më pak të zakonshme dhe më te rralla në kategoritë e tyre përkatëse, por gjithsesi, në asnjë mënyrë nuk janë shkaqet e vetme.

1. Shkaqet infektive te FUO

A. Infeksionet më frekvente të cilat qëndrojnë si FUO janë:

- Tuberkulozi (TB)
- Ethja Q
- Bruceloza

B. Infeksionet më pak frekvente:

- Infeksioni HIV
- Abceset Abdominopelvike
- Cat scratch disease (CSD)
- Infeksioni nga Epstein-Barr virus (EBV)
- Infeksioni nga Cytomegalovirus (CMV)
- Ethja Tifoide (ET)
- Toksoplazmoza
- TB ekstrapulmonar

C. Infeksionet më të rralla:

- Endokarditi bakterial subakut (SBE)
- Abcesi dentar
- Sinusitis/mastoiditis kronik
- Prostatiti kronik
- Disciti
- Ehipple disease (WD)
- Kolecistiti
- Lymphogranuloma venereum (LGV)

Patologjite endemike probabel qe fshihen pas nje FUO jane:

- Babesioza, Ehrlichioza (USA juglindore dhe qendrore)
- Anaplasmoza (USA verilindore dhe qendrore)
- Rickettsioza
- Histoplasmoza
- Coccidiomykoza
- Leptospiroza
- Leishmaniaza viscerale
- Ethja nga kafshimi i miut

2. Shkaqet neoplazike te FUO

- Malinjancat me frekuente: Limfoma, Karcinoma renale
- Malinjancat me pak frekuente: Crregullimet mieloprolifertive, Leukoza akute
- Malinjancat e rralla: Mieloma Multiple, Miksoma atriale, neoplazite e gjirit/heparit/pankreasit/kolonit si dhe metastazat cerbrale, hepatike dhe histiocotoza malinje

3. Shkaqet Inflatimore/joinfektive perfshijne:

Shkaqet më frekuente:

- Arteriti me qeliza gjigande
- Morbus Still Artriti Juvenil, (AJ)

Shkaqet më pak frekuente:

- Lupusi Eritematoz I diseminuar (SLE)
- Periarteriti nodoz/ poliangiti mikroskopik (PAN/MPA)
- Artriti reumatoid (AR)

Shkaqet më të rralla:

- Sindromi I Antifosfolipideve (APS)
- Guta
- Pseudoguta
- Semundja Behçet
- Sarkoidoza
- Sindroma Felty
- Arteriti Takayasu
- Sindroma e ethes periodike e adenitit, faringitit dhe ulcerave aftoze (PFAPA)

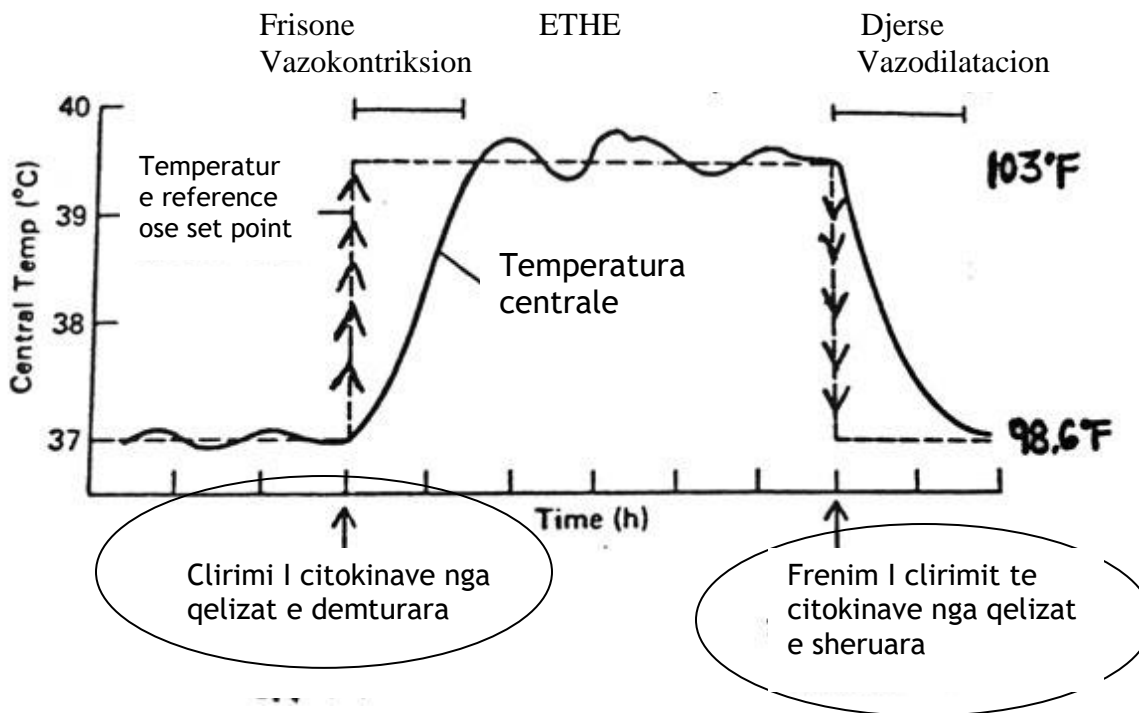
V. FIZPATOLOGJIA

Termorregullimi

Në individë të shëndetshëm, temperatura e trupit ndryshon në lidhje me disa faktorë mjedisorë dhe biologjikë, siç është koha e ditës, vendi i matjeve të temperaturës, niveli i aktivitetit fizik, mosha, gjinia dhe raca, ndër të tjera²⁹. Pavarësisht kësaj ndryshueshmërie, temperatura e trupit rregullohet në menyre strikte, brenda një variabli konstant - një pikë termike përcaktuar (kohët e fundit e riemëruar si pika e bilancit termik) përmes procesit të termoregulacionit.

Pikëpamja e vjetër, sipas të cilit, rregullimi i temperaturës funksionon si një sistem i unifikuar i kontrollit me një qendër të vetme termoregulatore është refuzuar. Bazuar në të dhënat e fundit, temperatura fiziologjike rregullohet nga pika të ndryshme, relativisht të pavarura, termoeftore, secila me degët e veta aferente dhe eferente^{30,31}. Prandaj, rregullimi i temperaturës së trupit varet nga një qark termoregulator.

Sidoqoftë, regioni preoptik i hypothalamusit anterior konsiderohet ende qendra kryesore e termoregulacionit në CNS ku sinjalet e temperaturës periferike dhe qendrore pranohen dhe me pas integrohen.²⁹ Regioni preoptik përbëhet nga neuronet e ndjeshme ndaj nxehtësisë, përkatësisht neuronet sensitive të ngrohta dhe të ftohta, të cilat aktivizohen ose pengohen në përgjigje të ndryshimeve të temperaturës. Në mjedise të ftohta, zvogëlimi i nxitjes së neuroneve sensoriale të ngrohta, dhe nxitja e neuroneve sensoriale të ftohta çon në aktivizimin e mekanizmave të kursimit të nxehtësisë dhe parandalimin e humbjes së nxehtësisë (p.sh. nga vazokonstrikcioni i lëkurës, piloereksioni, reduktimi i djersitjes, shtrimi i kontraksionit muskular si dhe qendrimi me veshje dhe në mjedise të ngrohta). Në mjedise të nxehta, nxitja e neuroneve sensoriale të ngrohta dhe frenimi për pasojë i atyre të ftohta, shpie në aktivizimin e mekanizmave të humbjes së nxehtësisë dhe frenimin e mekanizmave të fitimit të nxehtësisë (dmth me djersitje, heqjen e veshjeve ose duke kërkuar mjedise të ftohta). Në fund të fundit, temperatura e trupit mbahet brenda një kufiri normal të rregulluar nga një ekuilibër delikat midis humbjes dhe fitimit të nxehtësisë.³¹



Përcaktimi i temperaturës së trupit normale dhe febrile

Për shkak të variabilit të gjerë të temperaturës së trupit në raport me disa faktorë, përcaktimi i temperaturës së trupit febril mbetet një subjekt i polemikave me përkufizime ndryshme nga autorë të ndryshëm. Megjithatë, shumë autore ^{3,4} janë dakord me një studim në të cilin përdoren termometra modernë të kalibruar për të matur 700 temperaturat bazike-orale të 148 aduleve të shëndetshëm, te moshës së mesme, të racave të ndryshme ¹⁰ Në këtë studim, temperatura mesatare orale ishte 36.8 ± 0.4 °C (98.2 °F) dhe temperatura e trupit shfaqti një ritëm cirkadian në 99 % të këtij grupi, me një temperaturë maksimale të mëngjesit (në orën 6.00) prej 37.2 °C dhe pasdite (në orën 16.00) 37.7 °C.

Kështu, në bazë të të dhënave të këtij studimi, ethja në adultët e moshës së mesme, mund të përcaktohen si temperatura orale e mëngjesit > 37.2 °C (> 99 °F) ose një temperaturë > 37.7 °C (> 100 °F) në çdo kohë gjatë ditës

Bazuar në udhëzimet për menaxhimin e sëmundjeve febrile të ofruara nga autoritetet si Organizata Botërore e Shëndetësisë (ËHO) ¹¹ dhe Shoqata e Mjekësisë së Kujdesit Kritik dhe Shoqëria Infektive e Amerikës (IDSA), ndër të tjera ^{27,28} temperatura ekuivalente e rektumit ≥ 38 °C (100.4 °F) ose temperatura axillare ≥ 37.5 °C (99.5 °F) e vëdetojnë ethe në të rriturit dhe fëmijët.

Megjithatë, në krahasim me fëmijët më të rritur dhe të rriturit, foshnjat dhe fëmijët e vegjël përjetojnë ethe më të larta dhe më të zgjatura, rritje më të shpejtë të temperaturës dhe luhatje më të mëdha të temperaturës ²⁹. Në grupin geriatrik (> 65 vjeç), të cilët fiziologjikisht paraqesin temperatura të ulëta të trupit, IDSA përcakton ethe si një:

- matje të vetme të temperaturës orale me të lartë se 100 ° F (> 37.8 ° C) ose (2) matje të të përsëritura të temperaturës orale me të lartë se 99 ° F (> 37.2 ° C)
- temperatura rektale me të lartë se 99.5 ° F (> 37.5 ° C) ose
- rritja e temperaturës prej > 2 ° F (> 1.1 ° C) mbi temperaturën bazë [16].

Nga tre topikat kryesore anatomike (rektale, orale dhe aksilare) të përdorura për vlerësimin e temperaturës, temperaturat rektale vlerësojnë më afër temperaturën bazë se sa temperaturat orale ose temperaturat axillare ^{31,32}

Përpos praktikitetit që gëzojnë në matjen e temperaturës në praktikën e përditshme, temperaturat aksilare janë metoda më pak e saktë e matjes së temperaturës, veçanërisht tek të rriturit.

Termometrat aksilarë kërkojnë më shumë kohë për të arritur ekuilibrin dhe ndryshohen nga faktorë të ndryshëm si temperatura e ambientit, djersa, lagështia dhe dendësia e pilozitetit në axilla.

Zhvillimi i përgjigjes febrile është i ngjashëm me proceset normale termoregulatorë që ndjekin ekspozimin ndaj temperaturave të ftohta.

Megjithatë, në ethe, pika e bilancit termik është rivendosur në një nivel më të lartë të tillë që temperaturat normale të trupit periferik dhe qendror tani ndjehen si sinjale të temperaturës së ftohtë nga ana e qarkut termoregullator. Rrjedhimisht, etheja përfaqëson një proces të ndryshëm nga goditja e nxehtësisë dhe hipertermia, ku temperatura e trupit ngrihet pa një ngritje korresponduese të pikës së bilancit termik.

Ashtu si termorregulimi, evoluimi i provave sugjeron se gjenerimi i etheve ndjek mekanizma të shumëfishtë të pavarur afferent dhe efferent varësisht nga vendi, natyra dhe ashpërsia e inflamacionit. Molekulat e ndryshme biologjike të përfshira në gjenerimin e përgjigjes febrile dhe rrugët e implikuara në këto përgjigje diskutohen në seksionin e mëposhtëm.

Ethe: roli i pirogjeneve dhe kriogjeneve

Iniciimi, manifestimi dhe rregullimi i përgjigjes febrile varen nga vetitë pyrogjenike dhe antipiretike të substancave të ndryshme ekzogjene dhe endogjene ^{32,33}. Ndërkohë që pyrogenet çojnë direkt ose indirekt në ethe, kriogjenet parandalojnë ngritjen e temperaturës së tepërt. Është ekuilibri në ndërveprimet midis pyrogjeneve dhe

kriogjeneve që përcaktojnë intensitetin dhe kohëzgjatjen e përgjigjes febrile ndaj çdo sfide imunologjike.³³

Pirogjenet

Pyrogenet klasifikohen në ekzogjen (të prodhuar jashtë hostit) dhe endogjen (prodhuar brenda hostit) bazuar në vendin e tyre të prodhimit. Pyrogjenet ekzogjene janë, në thelb, pjesë e mikroorganizmit ose produkt i tij, si psh. toksina Komponenti lipopolisaharidik (LPS) i murit qelizor i qelizave gram-negativ, mbetet pirogjeni ekzogjen i studiuar më gjerësisht dhe shumica e të dhënave aktuale të përgjigjes së febrilës bazohen në studimet që përdorin LPS si agjent pirogjenik. Pyrogenet e tjera endogjene me rëndësi klinike përfshijnë muramil dipeptidazën - një përbërës i mikroorganizmave me mur qelizor, dhe enterotoksinat e *Staphylococcus aureus* dhe grupi A dhe B I *Streptococcus* të quajtur superantigjen^{33,34}

Pyrogjenët endogjenë janë kryesisht citokina pirogjenë, ku përfshihen, interleukinë (IL) 6, IL-1, gama interferon (INF- γ) faktori ciliar neurotropik (CNTF) dhe faktori i nekrozës tumorale (TNF α). Megjithatë, TNF α ka veprime dy pirogjene dhe antipiretike në varësi nga kushtet eksperimentale¹⁷.

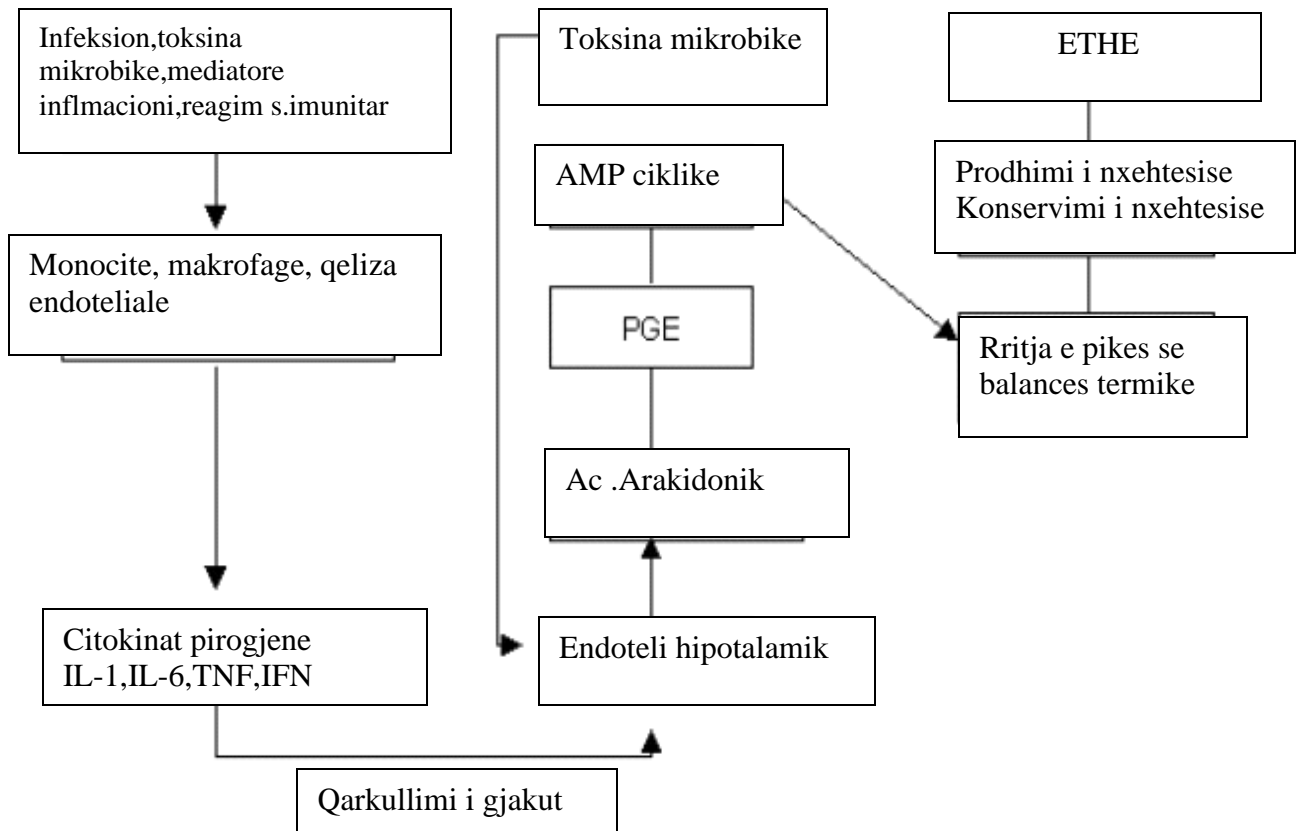
Pyrogenet endogjene prodhohen nga qelizat imune: neutrofile, makrofage dhe limfocite, si dhe nga qelizat endoteliale, astroцитet dhe qelizat gliale në përgjigje të ekspozimit ndaj pyrogjeneve ekzogjene.

Disa substanca endogjene siç janë kompleksët antigjen-antitrop, acidet biliare inflamatorë, komplementet dhe molekulat e ndryshme të limfociteve mund të shërbejnë si pirogjene pa induksion nga pyrogjenet ekzogjene.

Kriogjenet

Kriogjenet përbehen nga një grup citokinash anti inflamatorë ku përfshihet (IL-10), hormonet (p.sh. hormoni stimulues i α -melanocit, hormoni sekretues I kortikotropines) si dhe shumë produkte të tjera neuroendokrine (p.sh. neuropeptid Y, bombesin dhe thyroliberin), citokrom P-450 (P -450)²⁷. Ata ushtrojnë efektet e tyre anti-piretike duke frenuar sintezën e citokinave pirogjenike (p.sh. glukokortikoidet), bllokadën e receptorëve të citokinës (p.sh. antagonisti i receptorit IL-1) dhe rritjen e humbjes së nxehtësisë duke nxitur ndjeshmërinë e neuroneve sensibil te ngrohje (p.sh. bombesin). Këto sisteme antipiretike endogjene mbrojnë hostin kundër pasojave shkatërruese të etheve akute.

PATOGENEZA E ETHES



Rruget patogenetike te ethes

Sinjalet e etheve të percjella nga pyrogenet ekzogjene dhe endogjene përfundimisht çojnë në rivendosjen e qarkut termoregullues nëpërmjet dy rrugëve bazë, përkatësisht rrugëve humorale dhe nervore ^{30,31,32}

A. Rruga humorale

Në këtë rrugë, sinjalet e etheve mbahen nga komponentët e produkteve mikrobiale të quajtura modelet (PAMPS) ose nga citokinat pirogjenike.

PAMPS qarkulluese, të identifikuar kryesisht me LPS e qelizave gram negativ, lidhin receptorët toll-like 4 (TLR-4) në qeliza të ndryshme^{33,34}

Duke u lidhur dhe aktivizuar TLR-4 që ndodhet në kapilarët e fenestruar të organit circumventrikular në barrieren hemato-encefalike, ato çojnë në çlirimin e prostaglandinës E2 (PGE2) nepermjet rruges së acidit arachidonik në membranat citoplazmike³⁴ Prostaglandina E2 është molekulë e vogël që perhapet dhe kalon lehtësisht barrieren H-E, lidhet me receptorët specifikë PGE2 (receptori EP3) në zonën preoptike dhe më pas aktivizon neuronet termale në hypothalamusin anterior në një pikë të ekuilibrit termik me të lartë^{36,37}

Është e paqartë nëse produktet mikrobike gjithashtu çojnë në ngritjen e pikës së bilancit termik nepermjet perqasjes së drejtpërdrejtë në tru përmes prishjes së BHE.

Përgjigja febrile karakterizohet nga një fazë e hershme, e shpejtë dhe një fazë e vonuar. Bazuar në studimet e ndërmarra në modelet e kafshëve me ethe polifazike të nxitura nga LPS-ja, besohet se faza e parë e kësaj përgjigjeje febrile varet nga PGE2 e sintetizuar në hepar dhe pulmon përpara migrimit në tru, ndërsa fazat e fundit janë për shkak të sintezimit në qendër të PGE2. Rrjedhimisht, ndërsa PGE2 e sintetizuar periferike mund të veprojnë për të inicuar përgjigjen febrile, PGE2 e sintetizuar në mënyrë qendrore mund të përfshihet kryesisht në mirëmbajtjen e saj.

Rruga e dytë humorale drejtohet nga qarkullimi i citokinave pirogjenike. Ata transmetojnë sinjale të etheve në qarkun termoregullator nga të dy rrugët; indirekte dhe të drejtpërdrejta.

Në rrugën indirekte, citokinat pirogjenike veprojnë jashtë trurit duke lidhur dhe aktivizuar receptorët e citokineve të vendosura në kapilarët e fenestruar të organit circumventrikular që çojnë në lirimin e PGE2,^{37,38} Në rrugën e drejtpërdrejtë, citokinat qarkulluese ndërpresin barrierën e trurit të gjakut duke vepruar drejtpërdrejtë tek receptorët e citokinës të shprehura në strukturat vaskulare, gliale dhe neuronale të trurit³⁷ Aktivizimi i këtyre receptorëve qendror stimulon sintezën e mëtejshme të PGE2 ose nxit sintezën de novo të më shumë citokinave nga truri.

Megjithëse PGE2 mbetet thelbësore në përgjigjen febrile, disa citokina dhe shumë ndërmjetësues të tjerë inflamatorë mund të aktivizojnë përgjigjen febrile të pavarur nga PGE2³⁸

Aktivizimi i drejtpërdrejtë, i pavarur nga PGE2, i neuroneve termale nga citokinat mund të jetë përgjegjës për hyperpyreksinë e evidentuar në infeksionet e CNS dhe hemoragjive - kjo e fundit gjithashtu referohet si ethe qendrore³². Në këto kushte, pronat antipiretike të CNS dëmtohen, duke çuar në rritjen e pakontrolluar të temperaturës së trupit. Shembuj

të ndërmjetësve inflamatorë, të ndryshëm nga PGE2, që mund të rivendosin pikën e bilancit termik të pavarur nga PGE2 përfshijnë, bradikininen, hormonin e klirues të kortikotropinës, oksidit nitrik, MIP-1, IL-6 dhe IL-8, faktorë të para-formuar pirogjen (PFPP) -substancën P dhe endotelin-1 ³⁸

B. Rruga nervore

Sinjalet periferike të etheve mund të komunikojnë me CNS përmes nervave periferikë, siç janë nervat shqisore shqisore dhe nervi vagus. Aktivizimi i rrugës nervore besohet të jetë një mekanizëm tjetër me të cilin ethet nxiten me shpejtësi ^{27,28,29}. Është sugjeruar që sinteza lokale e PGE2 në vendet e inflamacionit mund të kontribuojë në sintezën e etheve duke aktivizuar nervat e lëkurës të ndjeshëm ndaj ftohjes, të cilat, nga ana tjetër, transmetojnë sinjale në pjesë të trurit përgjegjëse për prodhimin e temperaturës ²⁸.

Transmetimi i sinjaleve të etheve nëpërmjet nervit vagus ndjek një rrugë më komplekse. Pyrogenët qarkullojnë si LPS aktivizojnë komplementin dhe produktet e tij me pas stimulojnë qelizat Kupfer të mëlçisë për të prodhuar mediatore endogjene, duke përfshirë këtu citokinën pirogjenike. Këto citokina aktivizojnë degën hepatike të nervit vagus, i cili pastaj transmeton sinjalet e etheve në projeksion qendror të zonës së nervit vagus brenda bërthamës së tractus solitarius (BTS). Nga BTS, sinjali vazhdon në zonat preoptike dhe hypothalamic nëpërmjet ruges ventrale noradrenergjike, duke shkaktuar lirimin e norepinefrinës intraoptike. Norepinefrina ndërmjetëson rrugën vagale duke evokuar ngritje të dukshme të temperaturës bazë. E para është alfa (1) –adrenoceptor e ndërmjetësuar nga (AR), e shpejtë në fillim, e pavarur nga PGE2, ndërsa e dyta është alfa (2) –ndërmjetësuar nga AR, e vonuar dhe varur nga PGE2 ²⁹.

Roli i aferentëve vagal në sintezën e etheve u bazua në studimet eksperimentale në minjtë që treguan se vagotomia kirurgjikale çojnë në zbutjen ose abortin e plotë të përgjigjeve të febrileve ndaj sinjaleve pirogjenike ²⁸.

Megjithatë, studimet më të fundit kanë sfiduar këtë pikëpamje, duke atribuar mungesën e reagimit febril ndaj sinjaleve pirogjenike si efekt anësor të vagotomisë, siç është keqshqyerja ^{29, 30}. Kur këto efekte anësore të vagotomisë shmangen, studimet eksperimentale në minjtë sugjerojnë që vagotomia e plotë ose e pjesshme nuk e ndërprejnë përgjigjen febril ndaj sinjaleve pirogjenike siç është PGE2 intravenoze.

FIZPATOLOGJIA E ETHES TUMORALE

Ethet malinje janë një konsideratë e rëndësishme diagnostike në pacientët me ethe me origjinë të panjohur. Shkaqe të tjera si infeksionet duhet të përjashtohen tërësisht përpara se të bëhet diagnoza. Prandaj, marrja e plotë e historisë dhe ekzaminimi fizik është me rëndësi të madhe në vendosjen e një diagnoze të saktë.

Një rregull i mirë i përgjithshëm është të merret parasysh diagnoza e etheve me natyrë neoplazike në pacientët me sëmundje febrile të zgjatura dhe pa evidencë të infeksioneve. Fizpatologjia e Ethes Tumorale nuk është arritur të zbulohet deri në fund, gjithsesi citokinat edhe në këtë rast duket të luajnë rolin kryesor.

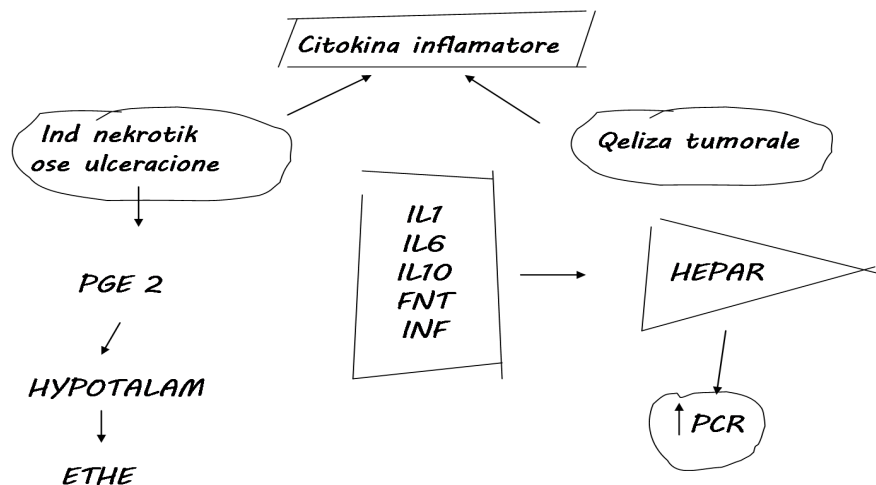
Këto pirogjene endogjene përfshijnë prostaglandinën E₂, e cila shkakton rritje të balancës termike hipotalamike dhe më pas temperature.^{39,40}

IL-1, TNF, IL-2, IL-6, IL-12, ose interferoni gjithashtu rriten në përqendrimet në terren të patologjive tumorale.^{41,42}

Ndërkohë që shkak i rritjes së citokinave në patologjitë infektive lidhet në mënyrë direkte me patogjenin dhe trigerin në rasin e patologjive tumorale është i paqartë.⁴³

Një studim evidentoi se aktivizimi i IL-1 induktohej nga RAS i mutuar. Një tjetër shpjegim është përgjigja inflamatorë sekondare ndaj ulceracioneve apo nekrozës të shkaktuar nga tumori dhe një rol kyç në këtë rast luan IL-6.

Janë evidentuar nivele të larta të kësaj citokine në Limfomën Hodgkin, Limfomën me qeliza difuze të mëdha, LLC dhe karcinomë renale duke patur edhe vlerë prognostike në keto patologji.⁴⁴



Mekanizmi i etheve neoplastike. Citokinet inflamatore prodhohen nga indet nekrotike ose qelizat e tumorit, dhe këta faktorë veprojnë në hypothalamus përmes induksionit të prostaglandin E2, duke shkaktuar ethe e duke rritur temperaturën trupore. Për më tepër, faktori i nekrozës së tumorit - α vepron në mëlçi, duke prodhuar proteina C-reaktive dhe duke rritur kështu nivelin serik të PCR.

Simptoma “Ethe”

Rivendosja e balancës termike në një nivel më të lartë nepermjet sinjaleve humorale dhe nervore të përshkuara më sipër, nxisin nje lloj feedback-u i cili shoqerohet me nje teresi manifestimesh klinike te adaptive te sjelljes, karakteristike te pergjigjes febrile. Për të arritur pikën e re të bilancit, humbja e nxehtësisë pengohet nga vazokonstriksioni i lëkurës (duke u shoqeruar me frisonet), si dhe nga mekanizma të sjelljes siç janë marrja e një pozicioni fetal për të zvogëluar sipërfaqen e trupit ose veshur me veshje të trasha dhe duke kërkuar mjedise më të ngrohta. Më pas aktivizohen mekanizma të ndryshëm të fitimit të nxehtësisë, si kontrakturat muskulare. Kur sinjali i etheve nuk është më i pranishëm në CNS, pika e balancës normalizohet ne saje te aktivizimit te mekanizmave të humbjes së nxehtësisë siç është djersitja.⁴⁵

Për këtë arsye, ethja shpesh karakterizohet nga frisonet, krampet muskulare, rritje te temperaturës se trupit dhe pastaj djersitje dhe rënie të temperaturës se trupit⁴⁶.

Simptomat sistemike siç janë dhimbja e kokës, sëmundja, anoreksi dhe sjelljet e tjera të sëmundjes mund të shoqërojnë ethe. Këto simptoma janë për shkak të efekteve sistemike të “produkteve mikrobike” dhe citokinave pirogjenike që çojnë në pergjigje të ndryshme të fazës akute të ndërmjetësuar përmes sistemit neuroendokrin.^{47,48}

Mekanizmat që qëndrojnë në themel të modeleve specifike të etheve ndaj sëmundjeve të caktuara nuk janë kuptuar plotësisht.^{49,50}

Figura 1 jep një përmbledhje të rrugëve që çojnë në ethe dhe përgjigjet e lidhura me fazën akute.

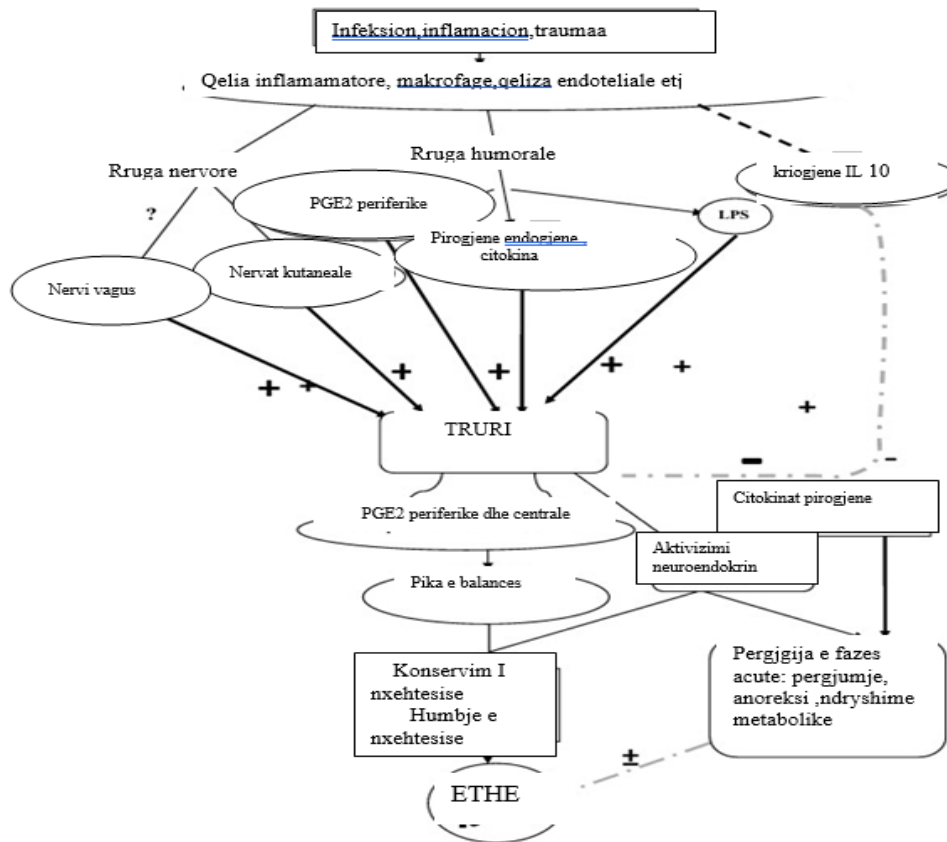


Figura 1. Ilustrimi i rrugëve që çojnë në ETHE

Pas infeksionit, inflamacionit ose traumës, qelizat imune aktivizojnë çlirimin e citokineve pirogjenike, si dhe kriogjenet. Sinjalet ethe transmetohen nëpërmjet rrugëve nervore dhe humorale në tru për të rivendosur pikën e bilancit termik. Vagal afferents nuk mund të përfshihen domosdoshmërisht në prodhimin e etheve. Cryogens parandaluar ngritje të tepruar të pikës së bilancit. Mekanizmat e fitimit të nxehtësisë dhe reagimet e fazës akute janë aktivizuar ndërsa humbja e nxehtësisë minimizohet. Në fund të fundit, temperatura e trupit ngrihet në pikat e reja të bilancit termik që prodhojnë ethe. Key: LPS-Lipopolysaccharide, "+" aktivizoni, "-" frenuese "" inhibitore.

Klasifikimi, llojet dhe tiparet e kurbes febrile

Tab 1. Klasifikimi i temperatures trupore sipas gradeve (temperature rektale).

Normale	Deri ne 37.4 ° C
Febrile/subfebrile	37.5-38 ° C
Moderuar	38-38.5 ° C
Intense	38.5-39 ° C
E larte	39-40 ° C
Hiperpyrexia	41 ° C

Klasifikimi, llojet dhe modelet e etheve

Ethet mund te klasifikohen ne menyre arbitrare në ethe akute, sub akute dhe kronike bazuar në kohëzgjatje.

Ethet akute (<7 ditë në kohëzgjatje) janë karakteristikat e sëmundjeve infektive siç janë malaria dhe infeksioni i traktit të sipërm respirator të lidhura me viruset

Ethet sub-akute (zakonisht jo më shumë se 2 javë në kohëzgjatje) mund të shihen në rastet e ethes tifoide dhe abcesit intra - abdominal, ndër të tjera³

Ethet kronike ose te zgjatura (> 2 javë) janë tipike për infeksionet bakteriale kronike si tuberkulozi, infeksionet virale si HIV, neoplazite dhe sëmundjet e indit lidhor. Megjithatë, çdo shkak i etheve akute mund të bëhet i vazhdueshëm ose kronik nëse nuk trajtohet.

Bazuar në lartësinë e temperaturës së trupit, ethet mund të klasifikohen edhe me tej në : subfebrile, febrile, e moderuar ,e larte dhe hyperpireksi (Tabela 1)^{51,52}.

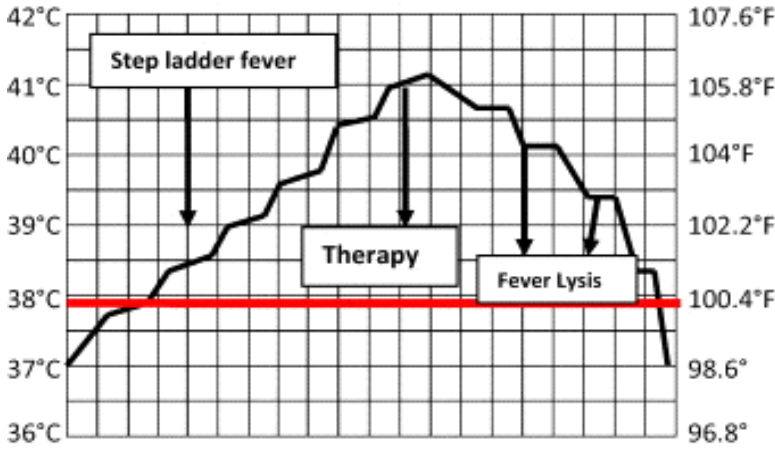
Intesiteti I temperatures mund të lidhet ne disa raste me severitetin e sëmundjes, siç sugjerohet në infeksionin eksperimental te shigelozes dhe virusit te ethes dengue , dhe po ashtu ne infeksionin akut te malaries nga pl. falciparum ku prania e hyperpyreksise tregon nje sëmundje të komplikuar me prognozë të dobët^{53,54}

Mekanizmat patogenetike te Ethes

Megjithatë, gjendja e përgjithshme klinike e pacientit është një parashikues më i fuqishëm i sëmundjes së rëndë sesa intesiteti i etheve

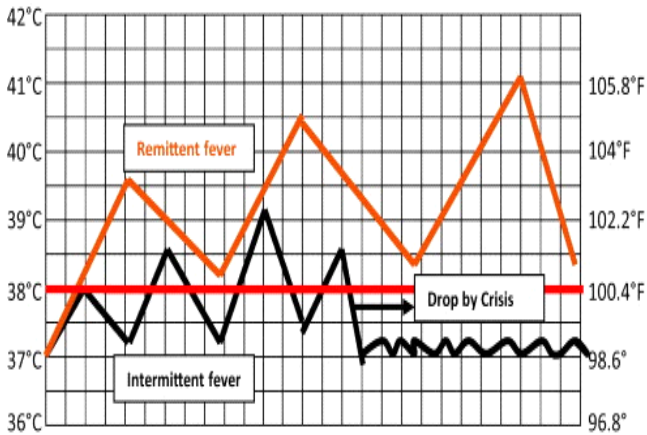
Aktualisht pershkruhen ne literature 5 profile kryesore te ethes.

CONTINUA



T>37°C, varion me me pak se 1°C,
Zgjat nga pak dite ne jave

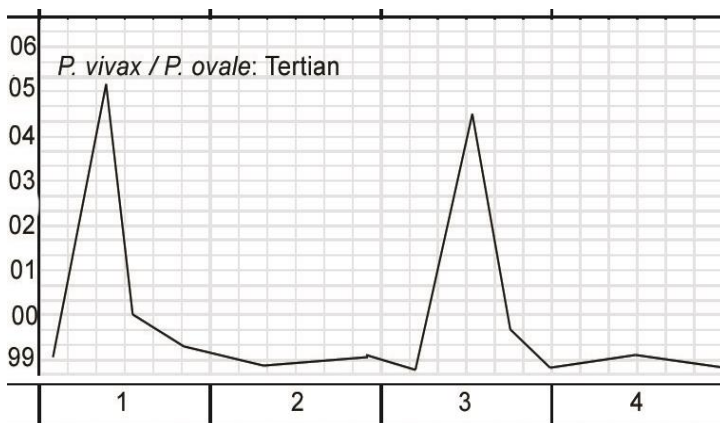
REMITENTE DHE INTERMITENTE



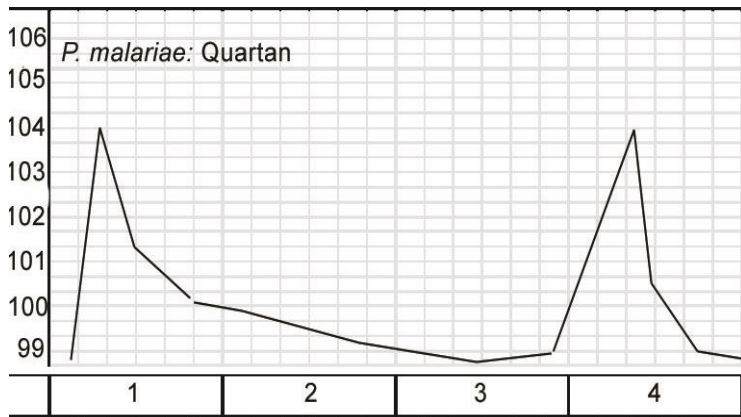
Remitente:Varion me 1-2 grade dhe duke mos arritur vlera normale

Intermitente:Varion me nje grade dhe arrin vlera normale te pakten nje here ne dite

ETHE INTERMITENTE (MALARIFORME)

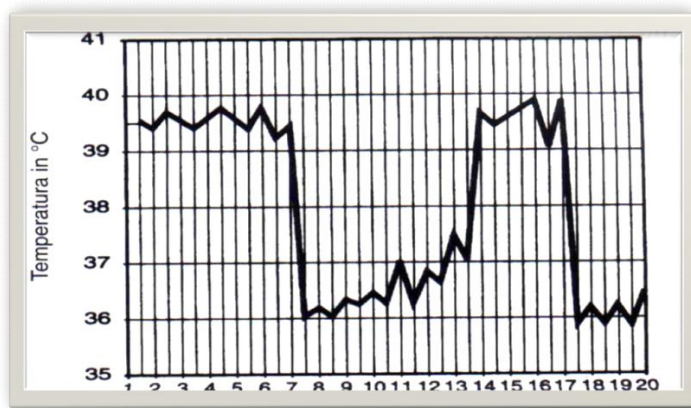


Varion me nje grade, nje here ne 3 dite dhe arrin normen



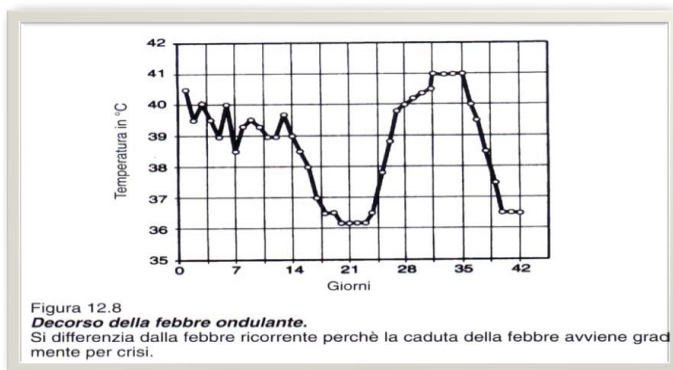
Varion me nje grade, nje here ne 4 dite dhe arrin normen

ETHE REKURRENTE



Temperatura rritet shpejt, normalizohet per disa dite, me pas rritet serish

ETHE ONDULANTE



E ngjashme me ethen rekurrente, por ulet gradualisht

Mekanizmat themelorë të modeleve të etheve

Mekanizmat që qendrojnë pas modeleve specifike të etheve ndaj sëmundjeve të caktuara nuk janë kuptuar plotësisht. Për disa sëmundje infektive mund të jetë e lidhur me ciklin jetësor të agjentit shkaktues. Për shembull, në rastin e malaries, parazitët lëshohen në qarkullim pas 48-72 orë të ciklit eritrocitik të *Plasmodium falciparum* / ovale / vivax. Parazitët e çliruar aktivizojnë citokinet pirogjenike të cilat pastaj çojnë në cikle etesh çdo 48-72 orë (ethe terciare) ⁵⁵. Megjithatë, *Plasmodium falciparum* në kontrast me speciet e tjera mund të infektoje në mase eritrocite qelizat e kuqe të shumfishta në mënyrë jo-selektive, duk patur me secilën që ka cikle eritrocitike të pavaruara të parazitit *Rijdhimisht*, ethet për shkak të këtij paraziti shpesh janë të përditshme ^{56,57} *Plasmodium vivax* / ovale dhe *P. malariae* infekton eritrocite të reja dhe të ndjeshme që çlirojnë merozoitëve (pyrogens) respektivisht çdo 72- dhe 96-h. Këto ngjarje tregojnë pjesërisht për natyrën ciklike të etheve në rastin e malaries.

Një “down-regulation” i çlirimit të citokinave pas ekspozimit të përsëritur ndaj pirogjeneve si LPS mund të çojë në shfaqjen e ethes remitente ose intermitente. [44]. Nderkohe, ethet rekurrente mund të shfaqen si pasojë e trajtimit të pjesshem të infeksioneve të thella si absceset ose ekspozimit të përsëritur ndaj antigjeneve të rinj (p.sh., alergeneve në pneumonrsensitiviteti) ⁵⁸ Medikamentet gjithashtu (te ashtuquajtura alergene) mund të shfaqen të shoqëruara me eozinofili në të ashtuquajturën ethe medikaente. Në ethet ciklike të neutropenike, episodet febrile korrespondojnë me periudhat e neutropenisë dhe janë për shkak të infeksioneve të përsëritura bakteriale. Në kancer dhe emboline pulmonare, përsëritja e etheve i është atribuar, pjesërisht, nekrozës së indeve, pasi fagocitoza e indeve nekrotike çon në çlirimin intermitent të citokineve pirogjenike. ^{59,60}

Ethet rekurrente e përsëritura mund të jenë të lidhura me patogjenezën e sëmundjes siç ilustron në rastin e patologjive të shkaktuara nga spiroketat. Në spirochetemia episodike çon në episode të etheve të shoqëruara me periudha pa ethe që përkon me zhdukjen e spirochetes nga qarkullimi ^{61,62}. Djersitjet e natës janë të zakonshme tek të rriturit e shëndetshëm, por ato bëhen klinikisht të rëndësishme nëse shoqërohen me ethe.

Ato mund të lidhen me attribute pirogjenike të sëmundjeve të caktuara të cilat rezultojnë në episode febrile në mëngjes të shoqëruara me vone nga episode të tjera febrile dhe djersitje profuze natën

Rëndësia diagnostike e modeleve të etheve

Në praktikën klinike, shumë shembuj tipikë të etheve të përshkruara më sipër janë vërejtur rrallë. Kjo është si rezultat i disa faktorëve konfondues, siç është marrja e

antipiretikave, trajtimi i pjesshëm i etheve infektive me antimikrobikët si dhe pamudësia për të gjeneruar temperature në disa subjekte të caktuar si: individët e moshuar, imunokompromentuarit dhe kequshqyerit

Për më tepër, shfaqja e infeksioneve të njëkohshme nga agjentë të shumëfishtë në një individ mund të ndryshojë modelet tipike të etheve të lidhura me sëmundje specifike infektive. Për këto arsye, përdorimi i modeleve të etheve në diagnozën klinike shpesh është e kufizuar ⁶³

Megjithatë, në rastet kur observohet me kujdes, modelet tipike të etheve mund të ofrojnë disa indikacione të dobishme diagnostike për sëmundjet ngjitëse pa shenjat lokale si malaria dhe tifoja.

Ata gjithashtu mund të rezultojnë të dobishme në eliminimin e diagnozave “me pak gjasa” në momentin e ndertimit të protokollit investigativ për të konfirmuar ose jo patologji të caktuara.

Në kushtet e të dhenave të vafra anamnesticke dhe klinike, analiza e modeleve të etheve mund të ofrojë indikacione diagnostike për diagnozën e sëmundjeve infektive, veçanërisht kur investigimiet e duhura diagnostike nuk janë të disponueshme ose të padobishme. ^{64,65,66}

Për shembull, në rastin e Ethes me Origjine të panjohur, prania e etheve të përhershme të gradave të ulëta dhe djersitje natën pa shenjë lokalizimi është një çelës i dobishëm për të hetuar tuberkulozin extrapulmonar ose për të filluar terapinë empirike anti tuberkulare në rajonet endemike të tuberkulozit.

Natyra e deferveshences së etheve mund të ofrojë gjithashtu, edhe disa të dhëna diagnostike. ^{67,68,69}

Për shembull, në diferencimin e malaries nga ethet tifoide, terapia efektive anti-malarië çon në deferveshim me krize (brenda orëve), ndërkohe që në ethen tifoide eferveshenca ndodh me lizë (gradualisht gjatë ditëve) pas antibiotikëve efektive

Është sugjeruar që ethet neoplazike mund të diferencohen nga ethet me origjine infektive me të ashtuquajturën “testi i Naproksenit” ^{70,71}

Në rastet kur Naprosyn (Naproxen 375 mg) ose AIJS të tjera jepn dy here në ditë për 3 ditë, ethet neoplazike shfaqin një rënie të shpejtë dhe të qëndrueshme, ndërkohe që në rastin e etheve me natyrë infektive është evidentuar pak ose aspak ndryshim.

Sidoqoftë, testi i Naproksenit është i limituar kur bëhet fjale për të diferencuar ethen neoplazike nga ajo inflamatore. ^{72,73}

VI. KLINIKA

Sindromi febril është një nga shfaqjet klinike më të shpeshta patologjike dhe problematike në praktiken mjekësore ambulatorë dhe spitalore. Semundjet infektive febrile janë të shumta dhe përfshijnë si ato tradicionale ashtu edhe ato emergjente, riemergjente, oportuniste, tropikale dhe bioterroriste.

Semundjet e reja infektive febrile janë në shtim e sipër sidomos në epokën e globalizimit, ndryshimeve klimatike dhe të HIV/AIDS-it, dukuri kjo, që tashmë është e evidente edhe në Shqipëri.^{74,75} Por janë gjithashtu të shumta edhe patologjitë febrile jo infektive me karakter infektivo-mimetik. Edhe këto grup semundjesh janë në shtim e sipër për arsye të ndryshme (ku përfshihet rritja e jetëgjatësisë në përgjithësi dhe patologjive të ndryshme, tumorale, autoimune, imunosupresive, dhe atyre kronike në veçanti fale përmirësimit të protokolleve mjekësore, kushteve të jetesës e tjere; procedurave të thella investigative dhe terapeutike; globalizimit në tërësi aspekte të tjera të mikrobikëve e tjere).

Në këto raste është përkrahur sindromi febril, që mund të bëhet shkak i mospërcaktimit dhe mostrajtit adekuat dhe në kohën e duhur duke rrezikuar jetën e të sëmurëve dhe rritur artificialisht ekzaminimet e serise së tërë dhe koston.^{76,77}

Përcaktimi i natyrës së sindromit febril në rastet infektivo-mimetike është shumë i rëndësishëm sepse evitohen vonesa në identifikimin e patologjisë, duke ndikuar në përhapjen apo evolucionin e saj; përdorimin e panevojshëm antimikrobikëve, që mund të duken sikur veprojnë për njëfarë kohe; aplikimin e algoritmeve infektologjike të gjera e të panevojshëm dhe të kushtueshëm; mundësinë e shfaqjes së veprimeve të padëshirueshëm të tyre në një subjekt delikat.⁷⁸

Ethet akute të padiferencuara janë shqetësuese për pacientët dhe klinikistët, por diagnostifikohen më shpejt se Ethet me origjinë të panjohur dhe në pjesën më të madhe të rasteve brenda një jave nga vlerësimi i spitalit ose nga 3 vizita ambulatorë.⁷⁹

Numërohen me qindra kondicione klinike të cilat asociohen me ethen me origjinë të panjohur (FUO) në praktiken klinike.^{80 81 82}

Ndërsa infeksionet mbeten një shkak i rëndësishëm, shumica e FUO-ve në botën e zhvilluar janë shkaktuar nga shkaqe inflamatorë jo-infektive, dhe në një përqindje më të vogël nga malinjancat.^{83, 84, 85}

Diagnoza diferenciale e FUO varet dhe vazhdon të zhvillohet duke u bazuar në faktorët rajonal, ekspozimet dhe mjetet diagnostike në dispozicion.^{86, 87, 89}

Një përqindje e konsiderueshme e rasteve të FUO shkaktohen nga kushte të ndryshme dhe në këto raste, nuk ka një algoritëm standard për vlerësimin e FUO.⁸⁸

Perqasja në studimin diagnostikor udhëhiqet më së miri nga vlerësimi i vazhdueshëm për të dhëna historike, fizike dhe bazë laboratorike.⁸⁹

Ne baze të të dhënave fizike ,klinike dhe laboratorike behet i mundur orientimi fillestar i diagnozes ,aplikohen investigime sa me pak invazive dhe ne kete menyre shmanget demtimi dhe kosto i panevojshem i pacientit.⁹⁰

Ekzaminimi fizik në FUO duhet t'u kushtojë vëmendje të veçantë lëkurës, syve, limfonodujve,heparit dhe lienit te cilat kane demonstruar shpesh se jane sentinelat e para te shume rasteve me FUO.

Pavaresisht se nje numer i konsiderueshem rastesh me FUO ,mbeten te pazgjidhura pavaresisht vleresimeve intensive,eshtë qetësues fakti, që shumica e rasteve kanë një prognozë të mirë dhe afatgjatë brenda një viti.

Teknikat e reja të tilla si diagnostika molekulare, zgjerimi i përdorimit të terapive imunokompromentuese dhe transplantimi i organeve, si dhe levizjet me karakter global te popullsive kërkojnë një qasje evoluese për përcaktimin dhe vlerësimin e FUO.

Teknikat moderne të imazherise (p.sh., ultrasonografia, skanimi tomografi [CT], imazhi i rezonancës magnetike [MRI], tomografi i pozicionit [PET]) mundësojnë zbulimin e hershëm të abscesëve dhe ,tumoreve solide që dikur ishin të vështira për t'u diagnostikuar.

VII. DIAGNOZA

A Historia e sëmundjes

Historia mund të japë të dhëna të rëndësishme për ethet me origjinë të panjohur (FUO) . Ne fakt ,perqasja diagnostike e FUO lishet nga fillimi deri ne fund me historine e semundjes.^{91,92,93}

Eshte e rendesishme te realizohet një vlerësim të hollësishëm të historisë ku përfshihet:

- Historia familjare
- Statusi i imunizimit
- Historia e profesionit
- Historia e udhëtimit, sidomos brenda vitit ne fjale
- Ushqyerja dhe historia e peshës (përfshirë konsumimin e produkteve të qumështit); vini re ndryshimet në përshtatjen e veshjeve nëse pacienti nuk e monitoron peshën
- Historia e barnave (mbidoze e medikamenteve, substanca të paligjshme)
- Historia seksuale
- Kontaktet e kafshëve (duke përfshirë ekspozimin e mundshëm ndaj rriqnave dhe vektorëve të tjerë)
- Kirurgjia, procedura invazive, trauma
- Tiparet e Ethes

Kurba febrile historikisht ka qene dhe vazhdon te jete nje mjet i rendesishem ne doren e klinicistit. Ne fakt,pas marrjes se anamnezes se hollesishme; ndonjehere edhe gjate saj, klinicisti ndalet dhe pyet per llojin e `ethes`:

- A paraprihet apo shoqerohet me te dridhura?
- Sa here gjate dites ,shfaqet ethja ? A dominohet nga antipiretiket?
- Cilet lloj antipiretikesh funksionojne dhe sa kohe arrijne te dominojne ethen?
- Pergjigjet ndaj ketyre pyetjeve bejne te mundur nje orientim te pare ndaj shkakut te mundshem te FUO.Keshtu ,nese temperatura paraprihet nga ethe, probabiliteti me i madh eshte qe FUO te derivoje nga shkaktare infektive

Sa i perket incidences se ethes, ne praktiken tone kiliniek gjithmone kemi arritur te identifikojme te peste tipet kryesore te ethes (Kontinua, Intermitente, Remittente, Rekurrente dhe ondulante)

Me pas kemi shkruar edhe me tej me nenklasifikimin, duke pedorur kriterin e intesitetit te ethes dhe gradeve.

Si shembuj te asaj cka shpjeguam me siper ,do te permendnim:

- Ethe Kontinua ; me perkatesi te ndryshme te intesiteti (i referohet bakteremive,gjendjeve septike)
- Ethe Intermitente terciare (e pranishme ne rastet me Malarie)-
- Ethe remittente (endokarditi Infektiv, Bruceloza)
- Ethe ondulante (bruceloza)
- Ethe rekurrente (Borrelioza)

B. Ekzaminim fizik

Dokumentimi nga stafi mjekesor i epidodeve febrile eshte hapi i pare dhe me i rendesishem i ekzaminimit objektiv ^{94,95}

- Matja e temperatures ne prezence te personelit mjekesor (perjashtohet manipulimi i termometrave)
 - Dokumentimi i sakte i temperatures duke ndertuar grafikun e kurbes febrile.
 - Për ekzaminimin fizik, i kushtoni vëmendje të veçantë syve, lëkurës, nyjeve limfatike, shpretkës, zemrës,abdomenit dhe organeve gjenitale.
 - Kushtojini vëmendje të veçantë elementeve kutane, zhurmave kardiake, shenja të artririt, ndjeshmerise ne abdomen, limfadenopatisë,ndryshimet ne fundushkopisë dhe deficiteve neurologjike.
 - Nderkohe qe pacienti eshte i hospitalzuar,ekzaminimi objektiv duhet kryer cdo dite
 - Deficiti temperaturë/ puls ose bradikardia relative (vlera e papershtatshme e frekuences ne raport me ethen ,ne mungese te beta-blokuesve): ethet tifoide, ethet Q, psittacosis, legioneloza, limfoma, ethet medikamntoze
- Puls i pabarabartë në gjymtyrët e sipërme: arteriti Takayasu
 - Sytë – Njollat e Roth, okluzion arterial retinal: SLE, vaskuliti, endokarditi bakterial, sëmundja e gërvishtjes së macës (retiniti yjor)
 - Ulcera ne mukozen orale: SLE, sëmundja Behçet, histoplazmoza
 - Tiroide e zmadhuar ose e bute ne palpacion : Tiroidit
 - Limfadenopatia: Sarcoidosis, SLE, infeksionet granulomatoze, malinjanca hematologjike
 - Zhurma kardiake: SLE (Endokarditi i Libman-Sacks), endokarditi bakterial
 - Hepatomegalia pa splenomegalinë: Hepatiti granulomatoz, kanceri primar i mëlçisë, kanceri i qelizave renale ose metastazat e mëlçisë; përjashton sëmundjet vaskulare të kolagenit dhe malinjanca hematologjike

- Splenomegalia pa hepatomegali: Endokarditi bakterial, infeksioni EBV / CMV, ethja tifoide, tuberkulozi, histoplazmoza, brucezoza, malaria, ethet Q, borrelioza (ethet relapsuese), cirroza
- Zbutje e sternumit ne palpacion: Malinjance hematologjike
- Zbutje e vertebrave ne palpacion: osteomielit vertebral, tuberkulozi, ethe tifoide, brucezoza
- Epididimiti ose nodula: Sarcoid, SLE, polyarteritis nodosa
- Noduj hiperemik ,te induruar: Erythema nodosum idiopatike (EN), sëmundja vaskulare e kolagjenit, infeksionet granulomatoze, infeksioni EBV, tifoidet, bartoneloza, ethet e drogës

KONSIDERATAT DIAGNOSTIKE

Konsiderata për t'u marrë parasysh në diagnozën e FUO

Përafërsisht 5% -15% e pacientëve me ethe me origjinë të panjohur (FUO) mbeten të pa diagnostikuar, madje edhe pas vlerësimeve të gjera.

Më shumë se 200 nozologji klinike mund të shkaktojnë FUO .Duke konsideruar faktin qe keto patologji mund te shtohen edhe me teper algoritmet menaxhuese te Ethes se panjohu jane vendimtare ne orientimin diagnostik.

Historia e sëmundjes

- Çrregullime malinje/neoplazike

Humbja e konsiderueshme e peshës (> 2 kg/javë), veçanërisht nëse shoqërohet me anoreksi të hershme, është një shenjë dalluese e etheve malinje/neoplazike me origjinë të panjohur.

Pruriti pas banjës së nxehtë sugjeron një sëmundje malinje/neoplazike.

Një ethe malinje/neoplazike me origjinë të panjohur duhet të konsiderohet në pacientët me një histori adenopatie ose malinjance

- Sëmundjet Infektive

Historia duhet të përfshijë procedurat ose operacionet paraprake/invazive (abceset), dhëmbët (abceset apikale, endokardit bakterial subakut), infeksionet paraardhëse/shoqëruese dhe tuberkulozin.

Kontakti me kafshët ose kafshët shtëpiake sugjeron ethet Q, brucelezë, toksoplazmozë, sëmundje të gërvishtjeve të maces ose trikinozë.

Ekspozimi ndaj mushkonjave ose rriqrave sugjeron ehrlichiosis/anaplazmozë, babeziozë ose malarie, ndërsa ekspozimi ndaj brejtësve sugjeron ethe të kafshimit të miut, ethe të përsëritura ose leptospirozë.

Transfuzionet e gjakut mund të jenë një e dhënë e rëndësishme për ehrlichiosis/anaplazmozën, babeziozën, citomegalovirusin ose virusin e mungesës së imunitetit njerëzor. Në bujtësit normalë, e vetmja e dhënë për citomegalovirusin mund të jetë ekspozimi ndaj sekretimit.

Ilaçet immunosupresive predispozojnë ndaj patogjenëve të veçantë, për shembull, citomegalovirus, tuberkuloz.

Simptoma/shenja të ndryshme të shumta sugjerojnë sëmundje shumësystemike, për shembull, tuberkulozi miliar ose sëmundja e Whipple-it, në vend të disa çrregullimeve të ndryshme.

- Çrregullime reumatologjike/inflamatore

Me artralgi/mialgi të theksuara, një ethe reumatike/inflamatore me origjinë të panjohur ka të ngjarë, por të dridhurat kundërshtojnë një etiologji reumatike/inflamatore.

Kolla e thatë mund të jetë gjithashtu një e dhënë diskrete e arteritit me qeliza gjigante/arteritit temporal.

Me një ethe me origjinë të panjohur, ulçera orale sugjeron sindromën Behçet ose lupus eritematoz sistemik.

Modeli i përfshirjes së organeve në një ethe me origjinë të panjohur me një histori simptomash të përbashkët dhe limfadenopati të gjeneralizuar tregon për sëmundjen e Still-it të rritur ose lupus eritematoz sistemik.

Një histori e kolecistitit acalculous në një ethe me origjinë të panjohur është një e dhënë lehtësisht e anashkaluar e lupus eritematoz sistemik ose periarteritis nodosa.

Një histori familjare është e rëndësishme nëse merret parasysh sëmundja e Behçet.

Ekzaminimi Fizik

- Çrregullime malinje/neoplazike

Bradikardia relative mund të shoqërojë limfomën ose malinjitetin e sistemit nervor qendror.

Ekzaminimi i syve mund të jetë i dobishëm, për shembull, njollat Roth (limfoma, miksoma atriale), trupat citoid (miksoma atriale) ose hemorragjitë e retinës (preleukemia).

Zhurma është një gjetje kyçe në endokarditin bakterial subakut, endokarditin kulturor-negativ joinfektiv, për shembull, endokarditin marantik ose miksomën atriale.

Ndjeshmëria e sternës tregon për një çrregullim të palcës kockore (preleucemia, çrregullime mieloproliferative).

Hepatomegalia e izoluar në një ethe me origjinë të panjohur kufizon mundësitë diagnostikuese për hepatoma, karcinomën e qelizave renale ose metastazat e mëlçisë.

- Sëmundjet Infektive

Qasja ndaj etheve infektive me origjinë të panjohur fillon me analizën e modelit të etheve.

Rritjet e temperaturës në mëngjes sugjerojnë tuberkuloz miliar, ethe tifoide/enterike ose sëmundjen e Whipple.

Bradikardia relative është një gjetje kardinal në ethet tifoide/enterike, malarie, babeziozë, ehrlichiosis/anaplazmozë, leptospirozë dhe ethet Q.

Ethet intermittente bifazike sugjerojnë malarie, tuberkuloz miliar ose leishmaniozë viscerale.

Ethja rekurrente mund të jenë një nga të dhënat e pakta për ehrlichiosis/anaplazmozë, leptospirozë, brucelozë ose ethet e kafshimit të minjve.

Gjetjet fundoskopike mund të jenë një e dhënë për toksoplazmozën, tuberkulozin, histoplazmozën ose sëmundjen e gërvishtjeve të maces.

Ndjeshmëria e shtyllës kurrizore tregon për osteomielitin vertebral subakut, ethet tifoide/enterike, tuberkulozin e shtyllës kurrizore ose brucelozën.

Vetëm hepatomegalia sugjeron ethet Q, ethet tifoide/enterike, leishmaniozë viscerale, brucelozë, ethe nga kafshimi i miut ose ethe të përsëritura.

Splenomegalia ngushton mundësitë diagnostikuese ndaj tuberkulozit miliar, virusit Epstein-Barr, citomegalovirusit, etheve tifoide/enterike, brucelozës, histoplazmozës, Ehrlichiozës/anaplazmozës, malaries, etheve Q, endokarditit bakterial subakut, endokarditit bakterial subakut, gërvishtjes së fytit dhe gërvishtjeve.

Epididimo-orkiti/nyja epididymal është një shenjë lehtësisht e anashkuar e virusit Epstein-Barr, tuberkulozit renale ose brucelozës.

- Çrregullime reumatologjike/inflamatore

Rritjet e temperaturës në mëngjes janë një e dhënë e rëndësishme për Periarteritis nodosa ndërsa një ethe intermitente bifazike është gjetje kryesore në sëmundjen Still të adultit.

Eritema në një ethe me origjinë të panjohur, nëse është e pranishme, sugjeron sarkoidozë, lupus eritematoz sistemik ose sëmundje Still të adultit.

Pulsi dikrotik sugjeron arteritin e Takayasu.

Syri/fundi i jashtëm mund të japë shumë të dhëna diagnostikuese në ethet reumatike/inflamatore me origjinë të panjohur, për shembull, trupat citoid (LES) Arteriti me qeliza gjigante/arteriti temporal, Periarteritis nodosa, Morbus Still),

Njollat Roth (lupus eritematoz sistemik, periarteritis nodosa), ose okluzion i arteries së retinës (arteriti i Takayasu, arteriti i quajtur gjigant/arteriti temporal, lupus eritematoz sistemik).

Ulçera orale Në një ethe me origjinë të panjohur, sugjeron sëmundjen e Behçet ose lupus eritematoz sistemik.

Limfadenopatia sugjeron lupus eritematoz sistemik, artrit reumatoid me fillim të vonë ose sarkoidozë.

FUO ne subjekt lupus eritematoz sistemik, zhurma sistolike ndërkohë që hemokultura rezulton negative sugjeron endokardit të mundshëm Libman-Sacks.

Epididymitis/nodulet epididymal janë të dhëna diskrete për Periarteritis nodosa, Lupus Eritematoz Sistemik ose Sarkoidozë.

Aktualisht, me introduktimin e mjeteve të reja, moderne diagnostike si PCR (reaksioni zinxhir i polimerazes) dhe CT (tomografia e kompjuterizuar), autore të rinj si Knockaert dhe Vanderschueren e perditesuan definicionin e FUO edhe njehere.⁹⁶

Perditesimi konsiston ne nje investigim diagnostik kualitativ dhe jo kuantitativ. Ne kete menyre, pretendohet te arrihet nje ndjekje standarte, cilesore dhe e mire-targetuar si per pacientin ambulator ashtu edhe te hospitalizuar.^{97,98,99}

Perpos variableve qe peson definicioni i FUO ne kohe nga autore te ndryshem dhe mjeteve te reja diagnostike te vena ne dispozicion, perqasja me pacientin, vleresimi anamnestik dhe klinik i rastit, evidentimi i tiparit potencial diagnostikues mund te realizohet, mund te filloje ne cdo nivel te sherbimit shendetesor.

Aktualisht ekzistojne protokolle te ndryshem diagnostikk per FUO, por ajo cka sugjerohet eshte nje `personalizim` i ketyre protokolleve ne nivele te ndryshme te ofrimit te sherbimit shendetesor, duke qene se eshte e pamundur te aplikohet cdo test qe permban protokollin, ne cdo kohe dhe ne cdo pacient.^{99,100}

Nderkohe, perqasja bazike diagnostike, si vleresimi i kujdesshem anamnestik, klinik, profilizimi i kurbes febrile jane esenciale ne vleresimin e pacienteve me Sindrom Febril jo te qarte.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Hapi i rradhes ne algoritmin diagnostik te FUO hidhet duke zgjidhur disa dilema te rendesishme si:

- cilat teste laboratorike jane te nevojshme per te perjashtuar ose afirmuar patologjite me probable?^{106,107,108}

-ekzaminimet imazherike qe duhet te aplikohen^{109,110}

- cilat teste invazive jane te justifikueshme per rastin ne fjale?^{111,112,113}

- cilat jane diagnozat diferenciale ,te rralla por potencialisht letale? (te cilat ne kete rast do reduktonin ne menyre kritike kohen ne dipozicion te mjekut per te bere diagnozen

VIII. TRAJTIMI

Trajtimi i etes me antipiretike

Nuk ka asnjë protokoll të vetëm standard të menaxhimit të FUO, duke pasur parasysh shumëllojshmërinë e etiologjive të mundshme. Gjëja më e rëndësishme është të hetohen dhe të përjashtohen të gjitha diagnozat e mundshme. Pas vendosjes së diagnozës, duhet të fillohet trajtimi specifik.^{118,119}

Aplikimi i terapisë empirike të antibiotikëve mund të vonojnë diagnozën e disa infeksioneve okulte.^{120,121}

Në këtë aspekt ,edhe glukokortikoidet empirike gjithashtu nuk indikohen nëse nuk ekziston dyshim i fortë klinik për një diagnozë specifike reumatologjike.

Megjithatë, në pacientët gjendja e të cilëve është në përkeqësim, mund të merren në konsideratë provat empirike terapeutike të antibiotikëve, steroideve ose agjentëve antituberkulare.^{123,124,125}

Përjashtimet e tjera të tjera të rëndësishme nga rregulli për të filluar trajtimin me antibiotikë ose steroide pavarësisht se nuk kemi diagnozë përfundimtare janë:

- Endokarditi me hemokulturë negative
- TB e përhapur kriptike (ose, herë pas here, infeksione të tjera granulomatoze)
- Arteriti temporal me humbje të dyshuar të shikimit

Terapi antipiretike është një formë e veçantë e terapisë empirike, pasi nuk kërkon domosdoshmërisht të kuptuarit e shkakut të etheve.

Terapia me Antiinflamatore steroide nuk indikohet ne menaxhimin e simptomës së etes në pacientet me FUO pasi modifikohet kurba febrile dhe kuadri klinik i pacientit¹²⁶

Në pacientët e suspektuar me malinjancë , terapia antipiretike është raportuar se arrin të bëjë një diferencim në menaxhimin e temperaturës.^{127,128}

Aplikim terapeutik i kurdogjendur në praktikën klinike,edhe tonen. Keshtu,eshte e njohur prova e Alginës , e cila aplikohet në pacientet me FUO. Kjo provë ka qenë një mbështetje e mirë për idetë e një ethe të mundshme neoplazike,pavarësisht rezervave të saj.Aktualisht kjo ide është konsoliduar,është e evidentuar me mirë klinikisht dhe konsiston në: PROVEN E NAPROKSENIT

VLERA DIAGNOSTIKE E PROVES ME ANTIPIRETIKE

Perqasja e parë me një pacient me FUO (pasi është marrë anamneza e kujdeshme, është realizuar ekzaminimi objektiv dhe janë marrë ekzaminimet e linjes së parë) na vendos para një pyetje të rëndësishme: Si do të menaxhojmë një pacient me FUO nëse do të presim?¹²³

Perpara se te marrim vendimin per fillimin e nje terapie qe do te lehtesonte simptomen e ethes tek nje pacient febril (ne fakt ky eshte kushti I pare qe na imponon cdo protokoll terapeutik :mireqenia e pacientit) duhet te marrim ne considerate:

1.cfare vlere ka tek nje pacient specific kurba febrile?

1a. (ne rast se gjate marrjes se anamnezes pacienti na referon per nje kurbe febrile te crregullt, te filluar prej disa ditesh)atehere menjeherepas vleresimit te pare te pacientit mund te fillojme nje terapi simptomatike me antipiretike,por pa perdorur ne asnje menyre Antiinflamatorit Steroide ¹²⁴⁻¹²⁵

1b.Ne rast se pacienti na referon se ka verejtur qartazi nje periodicitet apo ritmicitet te temperatures,atehere ndertimi I kurbes febrile eshte nje celes diagnostik I pacmueshem

2.Ne pacientet te cilet referojne qe ne krye te heres se nuk mund te tolerojne episodet febrile,antipiretiket duhet te aplikohen ¹²⁸

Prova terapeutike me Naproksen ,tashme eshte nje prove e `licensuar` ,e cila ka kaluar kufijte e “perdorimit sipas rastit” ne paciente te caktuar.¹²⁶⁻¹²⁷

Keshtu,ne pacientet me FUO, pasi eshte realizuar triazhi I pare I pacientit dhe jane arritur te perjashtohen patologji te rendesishme infective sipas nje algoritmi diagnostic, aplikohet prova terapeutike e naproksenit (500mg x 2 /po per 7 dite)

Nga studimet e kontrolluara eshte evidentuar se brenda nje periudhe 7 ditore terapi me Naproxen mund te dominojme simptomen e ethes.

Ky grup pacientesh,me reagimin e sipershenuar ndaj terapise me Naproxen ,ka manifestuar ne kohe,malinjanca te natyrave te ndryshme.^{129, 130}

IX. STUDIMI

Qellimi i studimit

Perballja e profileve febrile te Sindromeve Febrile Mikrobike dhe Ethes Tumorale Infektivo-mimetike , per te ndertuar identikitin kliniko-paraklinik-terapeutik perkates dhe algoritmin menaxhues racional.

Objektivat

- 1.Evidentimi i karakteristikave:
 - epidemiologjike
 - klinike
 - laboratorike dhe imazherike te tyre,
- 2.Ndertimi profilit te etheve
- 3.Studimi i ndjeshmerise se temperatures ndaj antipiretikeve te ndryshme ne secilen patologji,
- 4 .Ndertimi i algoritmeve identifikues sa me te sakte,rationale dhe te shpejte per zgjidhjen optimale te ketyre rasteve.

Materiali dhe Metodika

Ky eshte nje studim retrospektiv i pacienteve te hospitalizuar ne Sherbimin Infektiv ne periudhen kohore Janar 2011- Shtator 2016 me diagnozen Gjendje Febrile. Jane shqyrtuar te dhenat mjekesore te 454 pacienteve adulte (te moshes 14 vjec e lart) te hospitalizuar me kete diagnoze dhe me pas jane klasifikuar ne baze te te dhenave ne :

- Ethe me Origjine te panjohur (FUO) infektive
- Ethe Akute te Padiferencuara (EAP)
- Ethe Tumorale Infektivo-mimetike

Per te bere klasifikimin e pacienteve fillimisht u realizua definicioni i pacienteve me “Ethe”

A. Të gjithë pacientët me FUO plotësuan kriteret e mëposhtme të njohura:

- 38 shkallë ose ethe më të lartë;
- kohëzgjatja e etheve për më shumë se 3 javë;

- pamundesi për të vendosur diagnozën etiologjike gjatë një triazhi nje javor.

B. Pacientet me EAP i referoheshin grupit te pacienteve :

- kohezgjatje te gjendjes febrile me pak se 14 dite

- mungeses se evidences se nje shkaktari etiologjik te lidhur me nje organ apo sistem specifik

C . Pacientet me Ethe tumorale Infektivo-mimetike i referoheshin grupit te pacienteve te shtruar si Gjendje Febrile per shkak te perngjasimit ne momentin e pare me nozologjite Infektive dhe identifikimit ne nje moment te dyte te patologjise tumorale.

Fillimisht te gjithë pacientet u plotesuan me nje anamneze te detajuar ,te paraqitur sipas nje “kartele tip” ku perfshiheshin pervec te dhenave te pergjithshme edhe te dhena te vecanta si udhetime jashte vendit, risk i rritur per semundje veneriane,hobi te ndryshem,abuzime me substanca te ndaluara apo kontakti me kafshet.

1.1 Në aspektin epidemiologjik studiuam

- Shpërndarjen moshore të Sindromit Febril tek adultët
- Shpërndarja sipas gjinisë.
- Shpërndarja kohore sipas muajve
- Shpërndarjen sipas vendbanimit (në zona rurale dhe urbane)

1.2 Në aspektin klinik ,që nga momenti i marrjes se detajuar te anamnezës ka vijuar ekzaminimi objektiv i kujdesshëm sistemik ,i përditesuar në menyre që të zbuloheshin të gjithë evidencat potenciale për ndonjë shkak të mundshëm te ethes.

1.3 Në lidhje me aspektin laboratorik studiuam disa markues biologjikë serologjike,mikrobiologjike dhe imunologjike

Investimi fillestar laboratorik përfshiu:

- Hemocitograme dhe eritrosediment
- Gjak perigerik per malarien
- Rografi pulmoni
- Funkzioni hepatic, renal
- Markues imunologjike si FR dhe ANA
- Algoritme të diagnozës etiologjike
 - hulumtime mikrobiologjike si hemokultura, urokultura, koprokulture, kultura dhe tampone nga vatra të ndryshme inflamatore,
 - hulumtime sero-diagnostike si Vidal, Ëright, Ëeil-Felix, Elisa për Hepatitis, HIV, Ethe Hemorragjike,, Leptospira, Leishmaniosis, Borreliosis,
 - Mikroskopia e drejteperdrejte, kultura mikrobiale dhe gamma interferoni ne rastet me tuberkuloz)

Hemokulturat u ekzaminuan me aparatën “Bactec 9120” (BD Diagnostics).

Malaria u diagnostikua me mikroskopinë e pikës së gjakut me ngjyrimin Leishman.

Jane përdorur testet mikrobiologjike Leptospira IgM Cassette (SD Bioline).

- Imazhia - kërkime radiologjike, eko, ct, RMI.

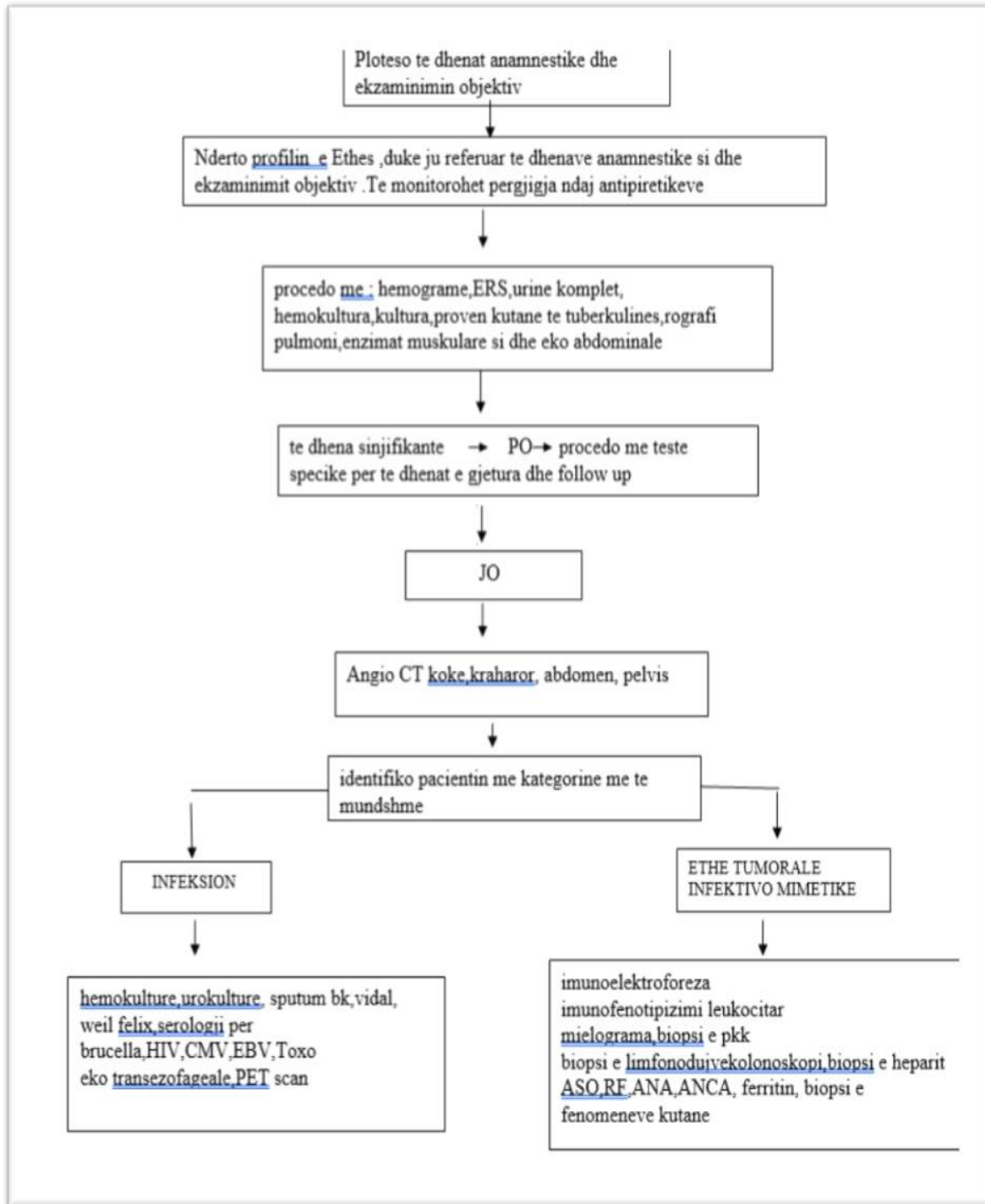
2. Ndërtimi i profilit të etheve vazhdimësisht te jetë ende një mjet orjentues në diagnozën diferenciale të Sindromit Febril.

- Intervistimi i kujdesshëm dhe i detajuar i pacientëve në lidhje me temperaturën (koha e fillimit të temperaturës, asociimi ose jo me frisone, rekurenca e episodeve febrile gjatë 24 orëve dhe intesiteti korrespondues si dhe dominimi nga antipiretikët)
- Monitorimi në dinamikë i kurbës febrile pas hospitalizimit dhe vëzhgimi i tipareve të saj nën efektin e terapisë së zgjedhur në spital)

3. Ndjeshmeria ndaj antipiretikeve: Në pacientët e hospitalizuar evidentuam dy etapa të përgjigjes ndaj antipiretikëve

- Përgjigja terapeutike ndaj antipiretikëve para hospitalizimit (nga referimet e pacientëve në pjesën dominuese të rasteve, antipiretikët janë dhënë në mënyrë kaotike dhe pa respektuar një klasë të caktuar antipiretikësh apo ritmicitet në aplikimin terapeutik)
- Sensibiliteti i kurbës termike pas hospitalizimit ku u monitorua përgjigja ndaj: antiinflamatorëve steroide, antiinflamatorëve josterode si dhe ndaj paracetamolit (tre grupe preparatesh të përdorura në dominancë në praktikën klinike)

4. Ndërtimi i algoritmit menaxhues të Sindromit febril u realizua si një sintezë e gjithë praktikës mjekësore të mjekëve klinikistë të Shërbimit të Sëmundjeve Infektive



Metodologjia e analizës statistikore

Për analizën e të dhënave është përdorur programi statistikor SPSS 16.0.

Variablat e vazhdueshëm janë përmbledhur si mesatare \pm deviacionin standard (SD) me vlerat minimale dhe maksimale dhe medianë e shoqëruar me kuartilet Q1 dhe Q3. Normaliteti i shpërndarjes së moshës është testuar me testin Kolmogorov-smirnov dhe është paraqitur me histogram.

Për variablat kategorike është llogaritur përqindja e pacientëve në çdo kategori.

Është përdorur testi χ^2 dhe Fisher's exact test për krahasimin e përqindjes ndërmjet variablave kategorikë.

Është përdorur testi i studentit t dhe ANOVA për krahasimin e mesatereve të parametrave të variablave të vazhduar. Është përdorur korrelacioni parametrik i Pearson për vlerësimin e mardhënies së variablave numerike dhe të vazhduar.

Vlera e $p \leq 0.05$ u konsiderua statistikisht e rëndësishme.

REZULTATE

Tabela 3. 1 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive ne studim

Patologjite	N	%	95%CI
FUO infektive	92	20.3	16.69 - 24.29
Ethet Akute te Padiferencuara	231	50.9	46.19 - 55.59
Ethe tumorale	131	28.9	24.76 - 33.30
Total	454	100.0	

Ne studim u perfshine 454 paciente nga te cilet shumica e tyre 231 ose 50.9% e totalit ishin me diagnoze “Ethe Ethet Akute e Padiferencuar”, me ndryshim sinjifikant me 131 (28.9%) paciente me ethe tumorale dhe 9 (20.3%) paciente me FUO.

• Pacientet me FUO INFEKTIVE

Nr	Diagnoza	Nr I rasteve	M	F	Q	F	Mosha mediane	Seasonaliteti	Letaliteti
1	Malaria	2	2	0	2	0	25 – 34 35 – 44	Prill-qershor Shtator tetor	1
2	Riketsioze	1	1	0		1	15 – 24 45 – 54	Qershor-korrik Shtator-tetorr	0
3	Borrelioze	1	1	1.2:1		1	45 – 54	Shtator-tetor	0
4	Leishmanioze	44	29	15	21	23	25 – 34	Maj-qerdhor Httaor –tetor	1
5	Brucelloze	31	23	8	10	21	15 – 24 45 – 54	Prill-qershor	0
6	HIV	8	6	2	7	1	25 – 34 45 – 54	Uniform	1
7	Meningit tuberkular	5	4	1	0	5	15 – 24 35 – 44	Uniform	3

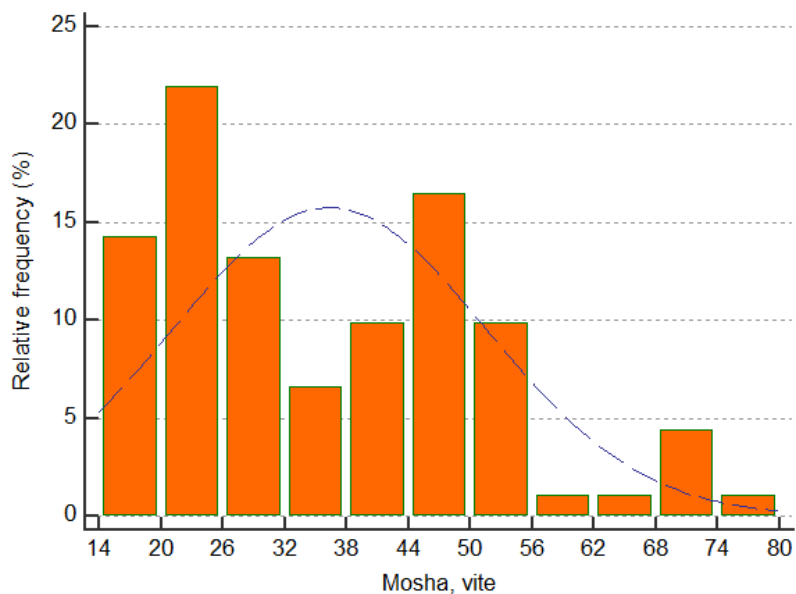


Figura 3. 1 Histogrami i moshës së pacientëve me FUO

Moshë mesatare e pacientëve FUO është 36.3 (± 15.2) vjeç me rang 14 – 72 vjeç

Tabela 3. 2 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite të pacientëve me FUO

Variablat	N	%	P*
Gjinia			
Femra	26	28.3	<0.01
Meshkuj	66	71.7	
Moshë, M (SD)	36.3 (± 15.2)		
Grupmoshë, vite			
≤ 20	13	14.3	<0.01
21-30	30	33.0	
31-40	10	11.0	
41-50	22	24.2	
51-60	10	11.0	
>60	6	6.6	
Diagnoza			
Malaria	2	2.2	<0.01

Riketsioze	1	1.1	
Borrelioze	1	1.1	
Leishmanioze	44	47.8	
Bruceloze	31	33.7	
HIV	8	8.7	
Meningit tuberkular	5	5.4	
Vendbanimi		0	
Rural	52	56.5	0.4
Urban	40	43.5	

*hi-katror

Nga pacientet me FUO mbizoterojne meshkuj (71.7%) e tyre krahasuar me femrat (28.3%) ($p < 0.01$). U gjet mbizoterim i grupmoshes 21-30 vjeç (33%) dhe grupmoshes 41-50 vjeç (24.2%).

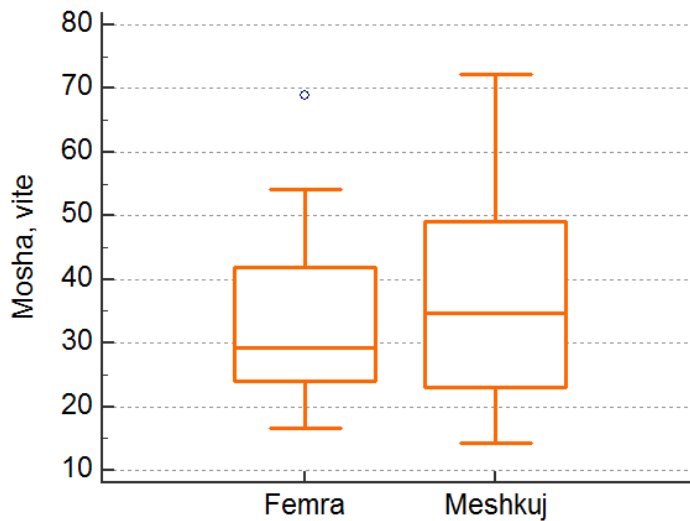


Figura 3. 2 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas gjinise

Mosha mesatare e meshkujve 37.1 (± 15.3) vjeç eshte me e larte krahasuar me moshen mesatare te femrave 33.9 (± 12.7) vjeç, por pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$).

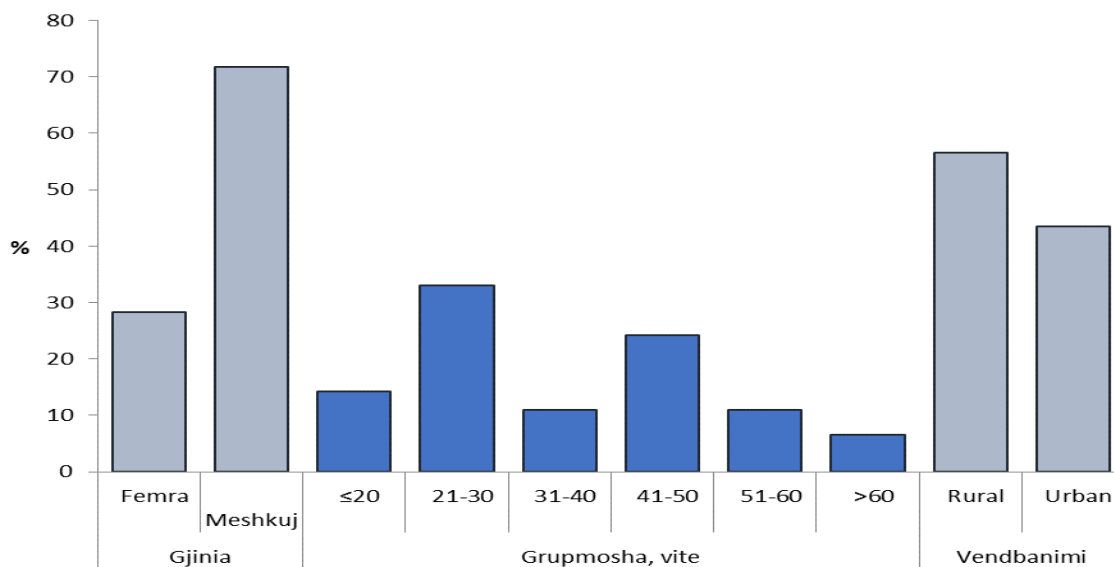


Figura 3. 3 Karakteristikat sociodemografike te pacienteve me FUO

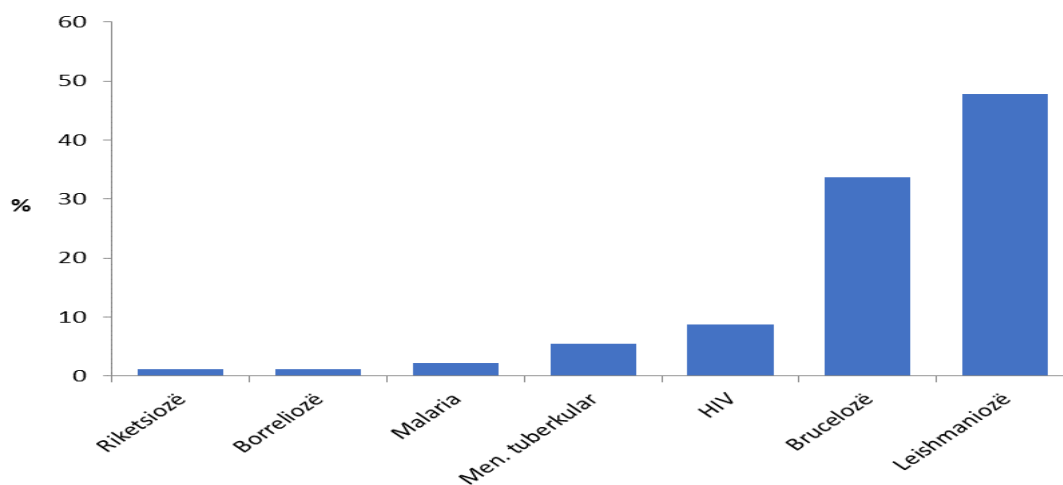


Figura 3. 4 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive FUO

FUO infektive rezultuan në: Leishmanioze 44 (47.8%), Bruceloze 31 (33.6%), HIV-AIDS 8 (8.69%), Meningit Tuberkular 5 (5.43%), Malaria 2 (2.17%), Rickettsioze 1 (1%) dhe Borrelioze 1 (1%).

Sezonaliteti

Tabela 3. 3 Statistia e permbledhur e moshes sipas nozologjive

Nozologjia	Mean	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Borelioza	69.0		69	69	69	69.00 - 69.00
Bruceloza	46.15	13.27	48.9	14.2	69.9	41.25 - 53.62
HIV	34.62	8.97	33.5	23	48	28.00 - 41.50
Leishmaniaza	29.03	11.58	25.2	16.7	72.3	21.25 - 32.50
Malaria	36.5	16.26	36.5	25	48	25.00 - 48.00
Meningit tuberkular	29.5	12.66	29.5	15	44	19.50 - 39.50
Rikecioze	46.0		46	46	46	46.00 - 46.00

Kruskal ëallis $p < 0.01$

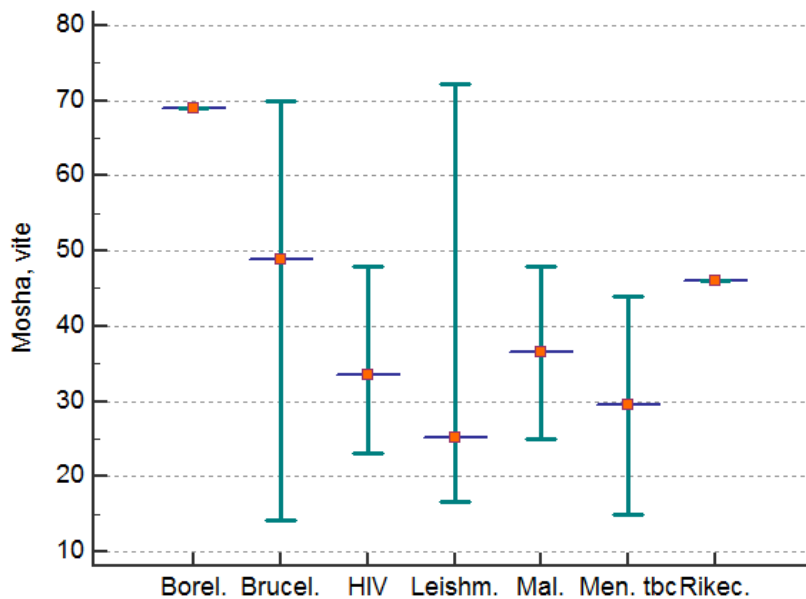


Figura 3. 5 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas nozologjive

Ne lidhje me moshën mesatare të pacienteve sipas nozologjive u gjet që pacienti me borelioze kishte moshën më të madhe (69 vjeç,) ndjekur nga pacientet me bruceloze (46.15±13.27 vjeç), pacienti me rikecioze (46 vjeç), pacientet me HIV (34.62±8.97 vjeç), pacientet me malarie (36.5±16.26 vjeç) ndërsa moshë mesatare më e vogël është për pacientet me meningit tuberkular (29.5±12.66 vjeç)

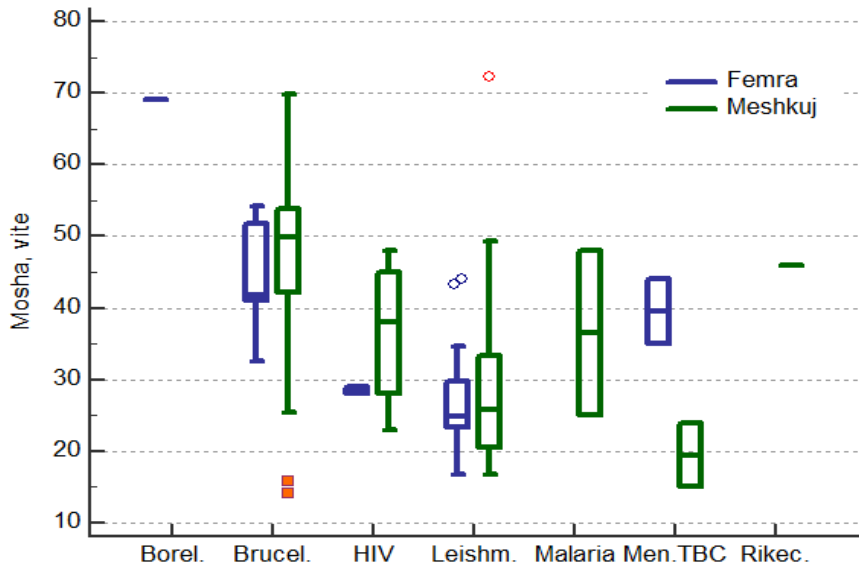


Figura 3. 6 Krahasimi i moshes mesatare sipas nozologjive dhe sipas gjinise

Mosha mesatare e femrave eshte 34.6 (± 12.4) vjeç ndersa e meshkujve 36.8 (± 15.4) vjeç pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p=0.5$).

Tabela 3. 4 Perfundimi ne exitus

Perfundimi	N	%	95%CI
Exitus	6	6.5	2.41 – 13.62
Mbijetese	86	93.5	86.37 – 97.58

Ne exitus kane perfunduar 6 (6.5%) paciente (95%CI 2.41-13.62).

Dy (33.3%) nga pacientet ishin femra ndersa 4 (66.7%) meshkuj, pacientet i perkisnin grupmoshes 21-40 vjeç, 5 (83.3%) e tyre banonin ne zonene rurale. 50% e e pacienteve exitus ishin me meningit tuberkular dhe nga nje rast ose 16.7% perkatesisht me diagnozat malarie, leishmanioze dhe HIV.

Pacientet me FUI infektive kane paraqitur nivele me te larta te leukocitozes,

Tabela 3. 5 Shperndarja e rasteve exitus sipas karakteristikave sociodemografike dhe nozologjive

Variablat	N	%
Gjinia		
Femra	2	33.3
Meshkuj	4	66.7
Mosha, M (SD)		
Grupmosha, vite		
≤20	0	
21-30	2	33.3
31-40	4	66.7
41-50	0	
51-60	0	
>60	0	
Diagnoza		
Malaria	1	16.7
Riketsioze	0	
Borrelioze	0	
Leishmanioze	1	16.7
Bruceloze	0	
HIV	1	16.7
Meningit tuberkular	3	50.0
Vendbanimi		
Rural	5	83.3
Urban	1	16.7

[†]Fisher's exact test

- **Pacientët me ETHE AKUTE TE PADIFERENCUARA**

Ethet Akute te Padiferencuara rezultuan ne: 127 raste me Leptospirosis (54.9%), Encephalitis 26 (11.2%), Fruth 1 (0.4%), Ethe Hemorragjike 44 (19.0%), Tuberkuloz pulmonar 14 (6.0%), Varicella 8 (3.4%) dhe Hepatitis 11 (4.7%).

Diagnoza	Nr. I rasteve	M	F	Q	F	Seasonaliteti
Leptospiroze	127	117	10	28	99	Maj- Qershor Shtator-tetor
Fruth	1	1	0	1		Qershor
Encephalitis	26	13	13	16	10	Uniform
Ethe hemoragjike	44	39	5	0	44	Maj-qershor Korrik-gusht
Tuberkulozi pulmonar	14	8	6	5	9	Janar-shkurt-mars
Varicella	8	4	4	8	0	Maj-qershor
Hepatitis	11	7	5	7	4	Uniform

Grupmosha me shpeshte per keto patologji rezultoi 25-34 dhe 45-54. Raporti M/F evidenton nje dominancë te meshkujve ne vleren 6.6: 1.

Sesonaliteti per disa patologji evidenton pike epidemiologjike ne vere dhe vjeshte (Maj- Qershor dhe Shtator-Tetor) nderkohe qe per patologji te tjera evidenton nje shperndarje uniforme.

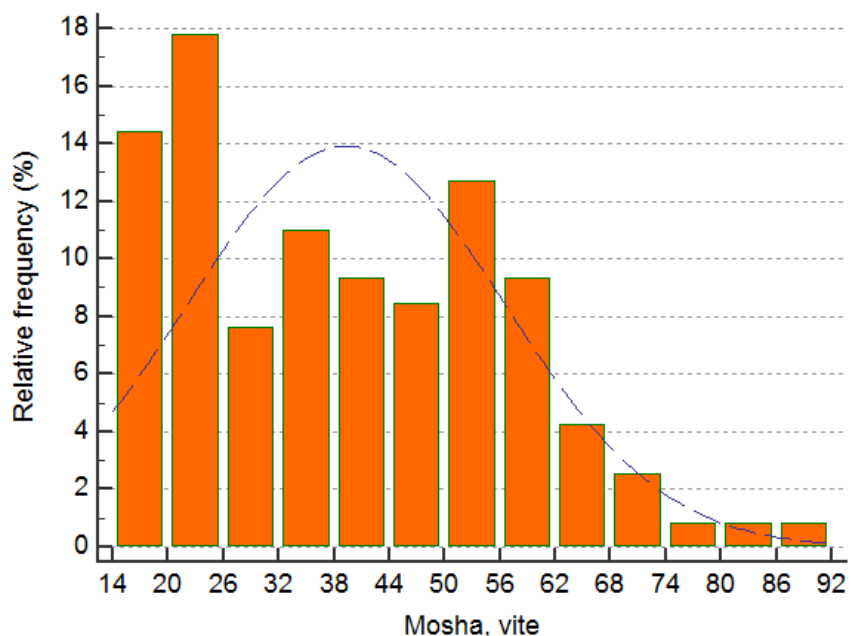


Figura 3. 7 Histogrami i moshes se pacienteve me EAP

Tabela 3. 6 Statistika e permbledhur e moshes se pacienteve

Nozologjia	Mean	SD	Median	Min	Max	25 - 75 P
Encefalite	42.89	20.62	41.55	15.8	86.3	26.30 - 57.80
Ethe	38.81	15.89	37.6	14.1	66.5	24.90 - 52.30
Fruth	28		28	28	28	28.00 - 28.00
Hepatitis	34.71	16.88	30	16.6	74	25.00 - 40.00
TBC	38.31	20.71	26.1	18.6	82.5	23.30 - 56.80
Varicella	23.01	3.442	23.6	16.6	26.8	20.85 - 25.90
Leptospiroze	54.5	7.76	54.0	44.0	65.0	49.0 - 59.0

Kruskal çallis $p=0.02$

Tabela 3. 7 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve

Variablat	N	%	P*
Gjinia			
Femra	42	91.8	<0.01
Meshkuj	189	18.2	
Mosha, M (SD)	38.0 (\pm 17.8)		
Grupmosha, vite			
\leq 20	38	16.5	0.03
21-30	62	26.8	
31-40	40	17.3	
41-50	22	9.5	
51-60	44	19.0	
>60	25	10.8	
Diagnoza			
Leptospiroze	127	55.0	<0.01
Fruth	1	0.4	
Encephalitis	26	11.3	
Ethe hemoragjike	44	19.0	
Tuberkuloz pulmonar	14	6.1	
Varicella	8	3.5	
Hepatitis	11	4.8	
Vendbanimi	0		
Rural	166	71.9	<0.01
Urban	65	28.1	

*hi-katror

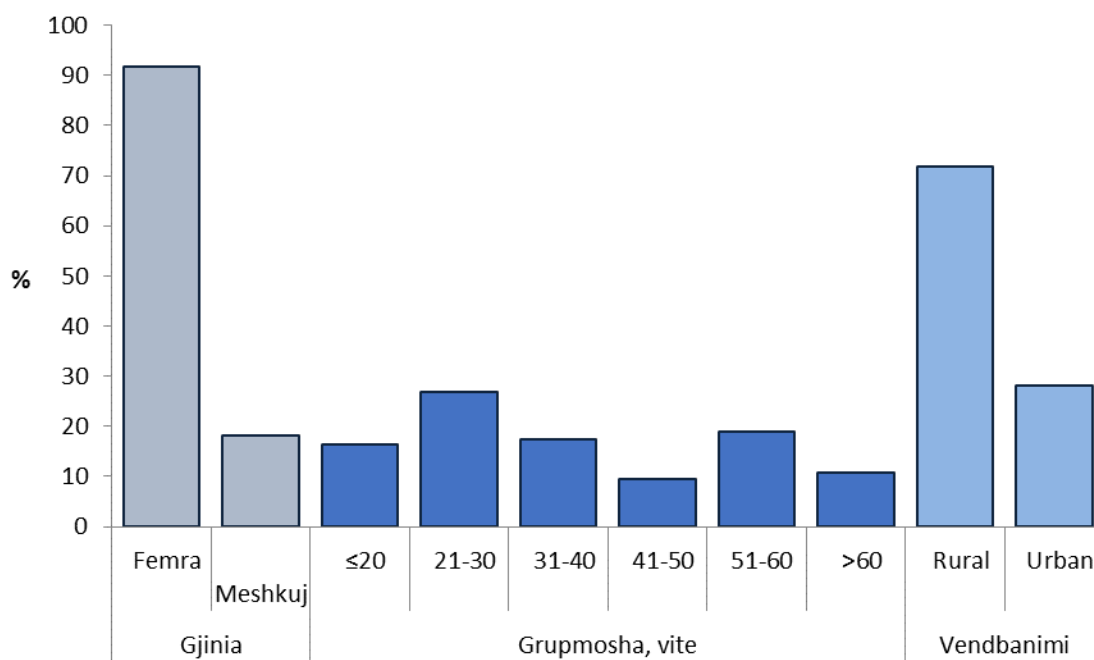


Figura 3. 8 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve

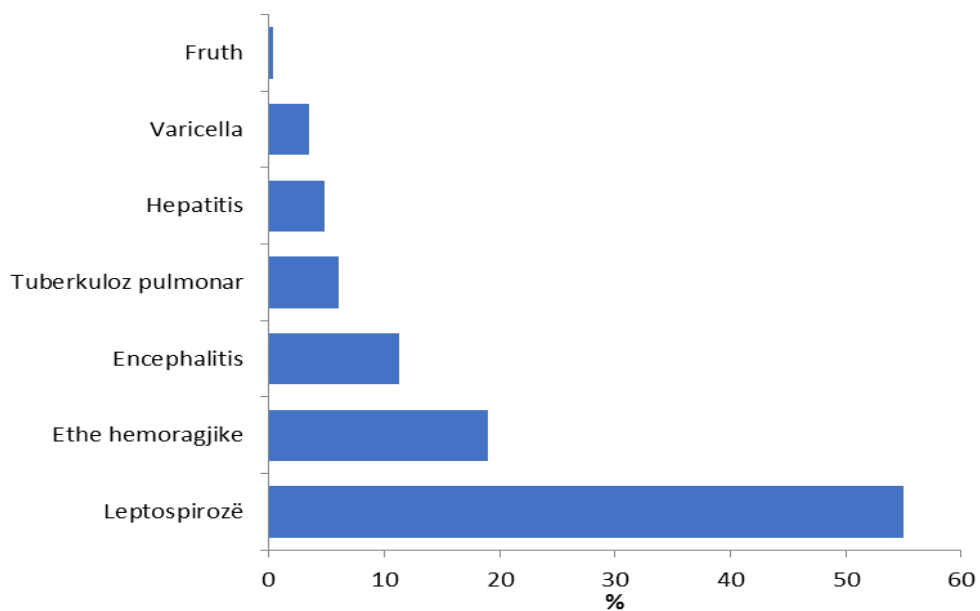


Figura 3. 9 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive

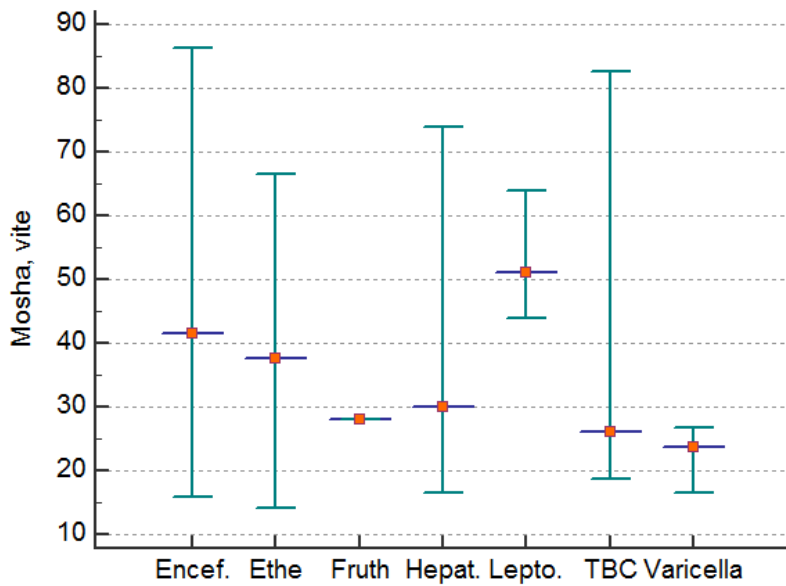


Figura 3. 10 Krahasimi i moshes se pacienteve sipas nozologjive

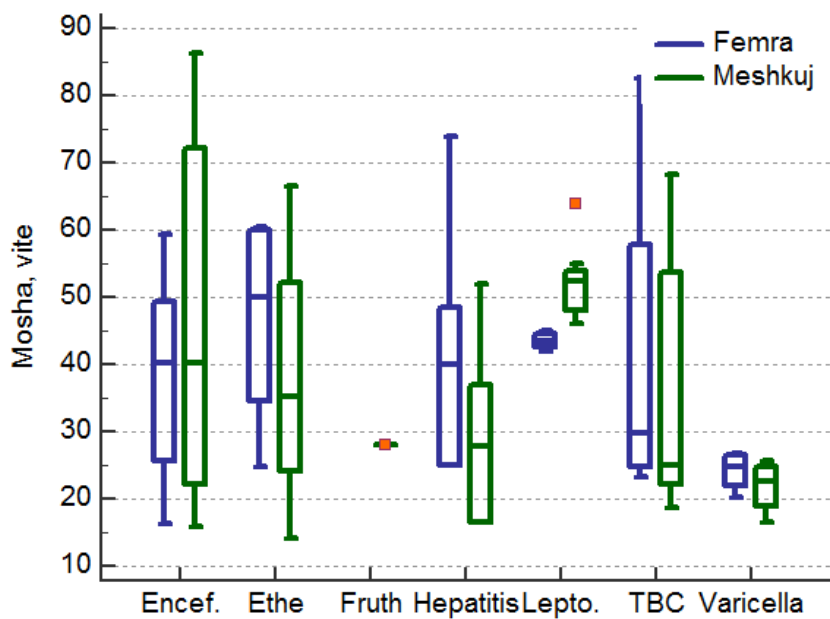


Figura 3. 11 Krahasimi i moshes mesatare sipas nozologjive dhe sipas gjinise

Moshë mesatare e femrave është 39.21 (± 16.02) vjeç ndërsa e meshkujve 39.28 (± 17.89) vjeç pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.9$)

Tabela 3. 8 Perfundimi ne exitus

Perfundimi	N	%	95%CI
Exitus	16	6.9	3.99 - 10.97
Mbijetese	215	93.1	3.89 – 11.15

Tabela 3. 9 Shperndarja e rasteve exitus sipas karakteristikave sociodemografike dhe nozologjive

Variablat	N	%	P*
Gjinia			
Femra	3	18.8	0.02
Meshkuj	13	81.3	
Mosha, M (SD)			
Grupmosha, vite			
≤20			0.8
21-30	3	18.8	
31-40	5	31.3	
41-50	5	31.3	
51-60	3	18.8	
>60	3	18.8	
Diagnoza			
Leptospiroze	9	56.3	0.1
Fruth	0		
Encephalitis	4	25	
Ethe hemoragjike	3	18.8	
Tuberkuloz pulmonar	0		
Varicella	0		
Hepatitis	0		
Vendbanimi			
Rural	8	50.0	0.6
Urban	5	31.3	

[†]Fisher's exact test

- **Pacientët me ETHE TUMORALE**

131 paciente te cilet manifestuan 17 tipe te ndryshem tumoresh te cilet prekin sisteme, organe te ndryshem : Koke dhe qafe 9 (7.31 %) (tumor Cerebral 7, gl.thyroide 2) Toraks 11 (25.2%) (adenokarcinome pulmonare 8, gjiri 3) trakti gastrointestinal 49 (39.8%) (tumor gastrik 4, kolon 16, pankreas 15, hepar 8, trakt biliar 6) Sistemi limfohemopoetik 46 (37.3%) (leukoze 19, limfoma 17, mieloma 8, Hairy Cell Leukemia 2) Trakti urogenital 8 (6.5%) (kancer renal 2, prostate 2, seminoma 1, ovaria 3) Vezhgimi epidemiologjik evidentoi keto te dhena sa i perket gjinise, vendbanimit dhe moshes : meshkuj 82 (64.2%), femra 49 (35.8%) raste. Moshja mesatare ishte 45 vjec, 88 banonin ne qytet (66.6%) dhe 46 fshat (33.4%) .

Tabela 3. 10 Karakteristikat sociodemografike dhe nozologjite e pacienteve

Variablat	N	%	P*
Gjinia			
Femra	76	28.3	0.08
Meshkuj	55	71.7	
Moshja, M (SD)	36.3(15.2)		
Grupmosha, vite			
<20	12	9.2	<0.01
21-30	20	15.3	
31-40	37	28.2	
41-50	36	27.5	
51-60	18	13.7	
>60	8	6.1	
Lokalizimi i tumorit			
Koke dhe qafe	10	7.6	<0.01
Toraks	11	8.4	
Trakti gastrointestinal	54	41.2	
Sistemi hemopoetik	48	36.6	
Trakti urogenital	8	6.1	
Vendbanimi			
Rural	87	56.5	<0.01
Urban	44	43.5	

*hi-katror

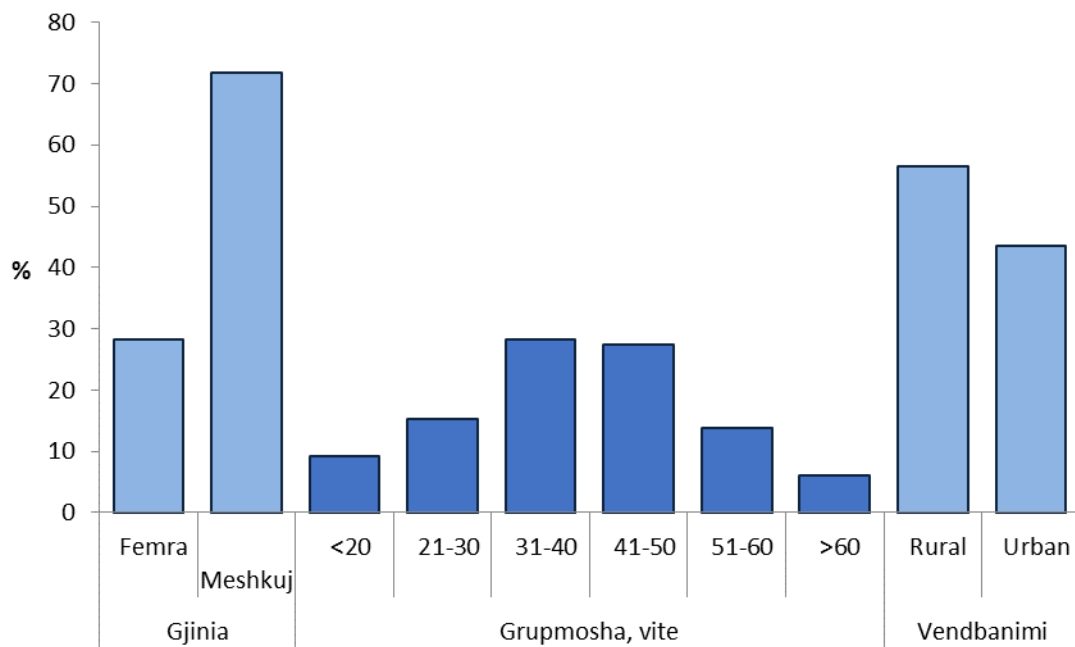


Figura 3. 12 Karakteristikat sociodemografike te pacienteve

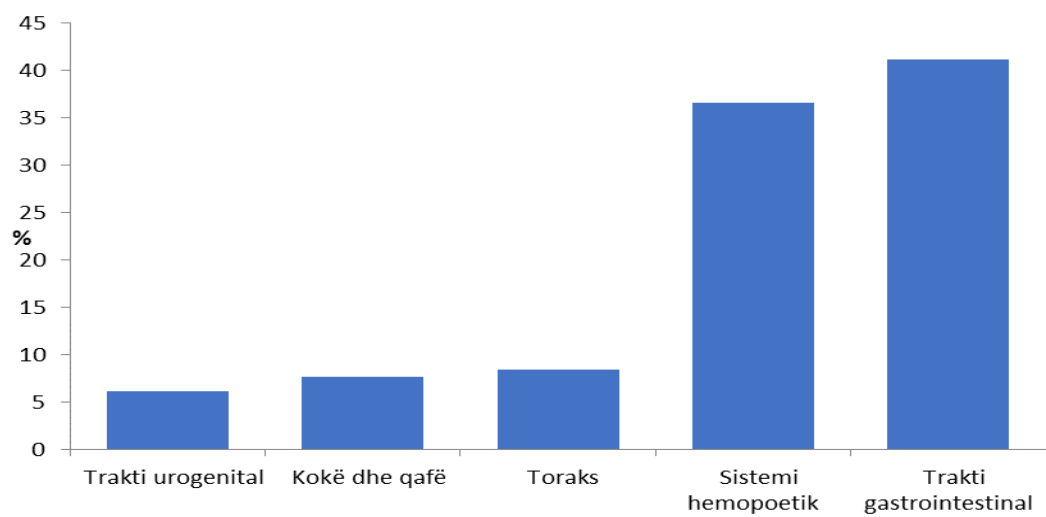


Figura 3. 13 Shperndarja e pacienteve sipas nozologjive

Tabela 3. 11 Lokalizimi dhe tipi i tumorit

Lokalizimi i tumorit	N (%)	Tipi i tumorit	N (%)*	P†
Koke dhe qafe	10 (7.6)	Cerebral	8 (6.1)	0.1
		Thyroid gland	2 (1.5)	
Toraks	11 (8.4)	Pulmonary adenocarcinoma	8 (6.1)	0.2
		Breast	3 (2.3)	
Trakti gastrointestinal	54 (41.2)	Gastric cancer	6 (4.6)	0.05
		Colon	16 (12.2)	
		Pancreas	16 (12.2)	
		Liver	10 (7.6)	
		Billiary tract	6 (4.6)	
Sistemi hemopoetik	48 (36.6)	Acute leucosis	20 (15.3)	<0.01
		Lymphoma	18 (13.7)	
		Myeloma	8 (6.1)	
		Hairy cell leukemia	2 (1.5)	
Trakti urogenital	8 (6.1)	Renal cancer	2 (1.5)	0.8
		Prostatic	2 (1.5)	
		Seminoma	1 (0.8)	
		Ovarian	3 (2.3)	

*% ndaj totalit te tumoreve †Fisher's exact test

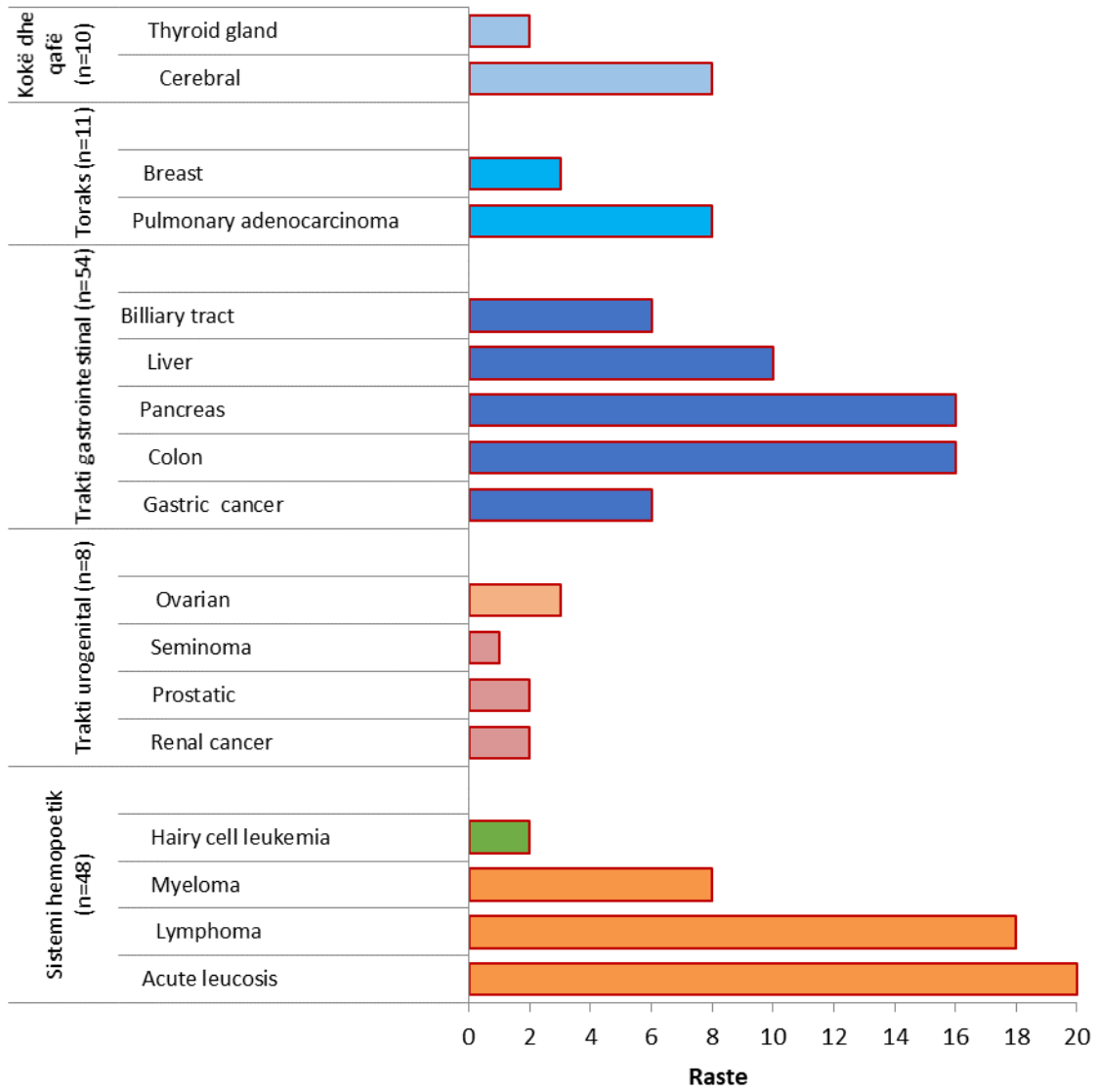


Figura 3. 14 Lokalizimi dhe tipi i tumorit

Tabela 3. 12 Karakteristikat sociodemografike

Nosologjia	Gjinia		Grupmosha						Vendbanimi	
	M	F	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	Q	F
Cerebral	6	2	1	1	3	2		1	5	3
Gl. thyroide		2				2			2	
Adenokarcinome Pulmonare	7	1		1	2	3	1	1	5	3
Mamae		3			1	2			2	1
Gastrik	3	3	1	2	2	1			3	3
Kolon	11	5			4	6	4	2	11	5
Pankreas	10	6			5	5	3	2	10	6
Hepar	6	4			3	4	2	1	6	4
Tract biliar	5	1			2	3	1		5	1
Leukoze akute	8	12	4	5	9	2			11	9
Limfoma	10	8	5	6	4	3			14	4
Mieloma	4	4		2	1	2	3		5	3
HCL		2	1	1					2	
Renal	1	1		1	1				1	1
Prostate	2							2	2	
Seminoma	3					1	2		3	
Ovari		1		1						1

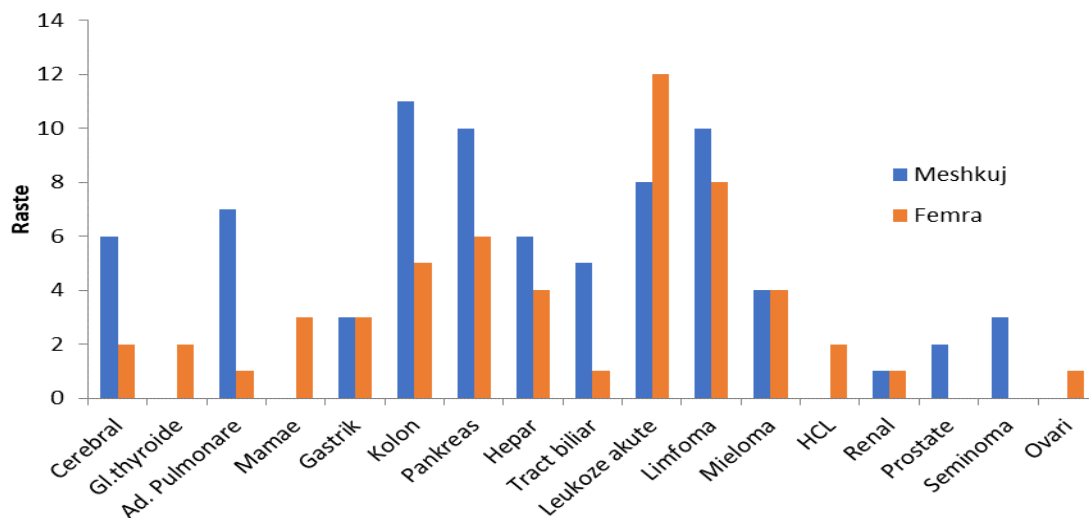


Figura 3. 15 Shperndarja e nozplogjive sipas gjinise

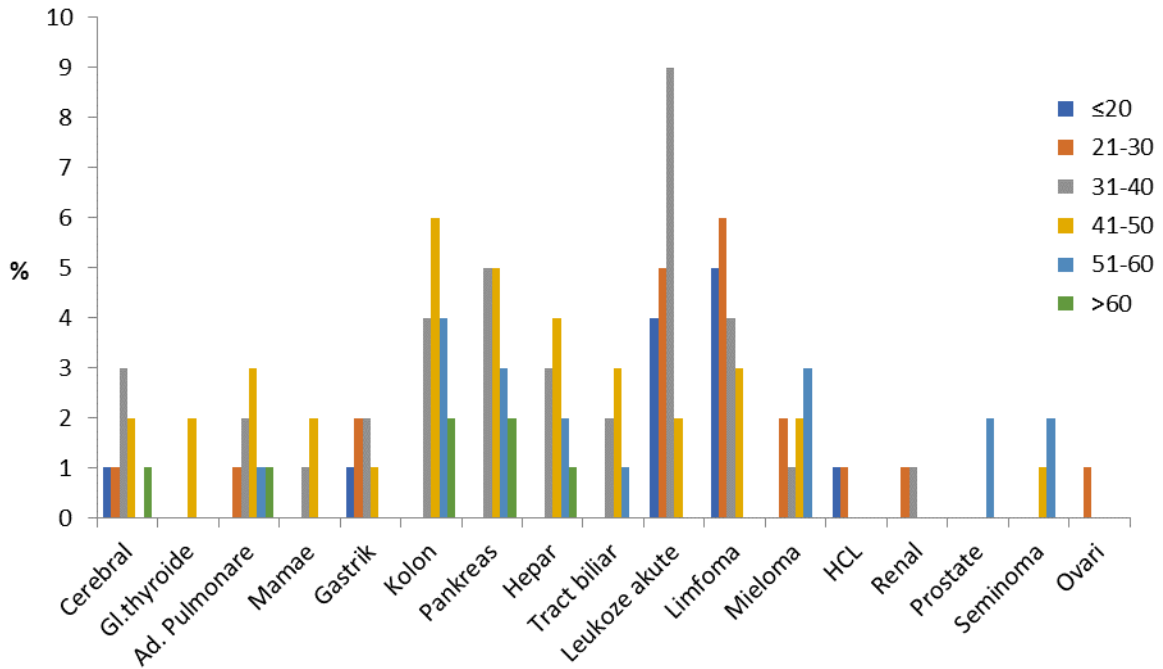


Figura 3. 16 Shperndarja e nozologjive sipas grupmoshes

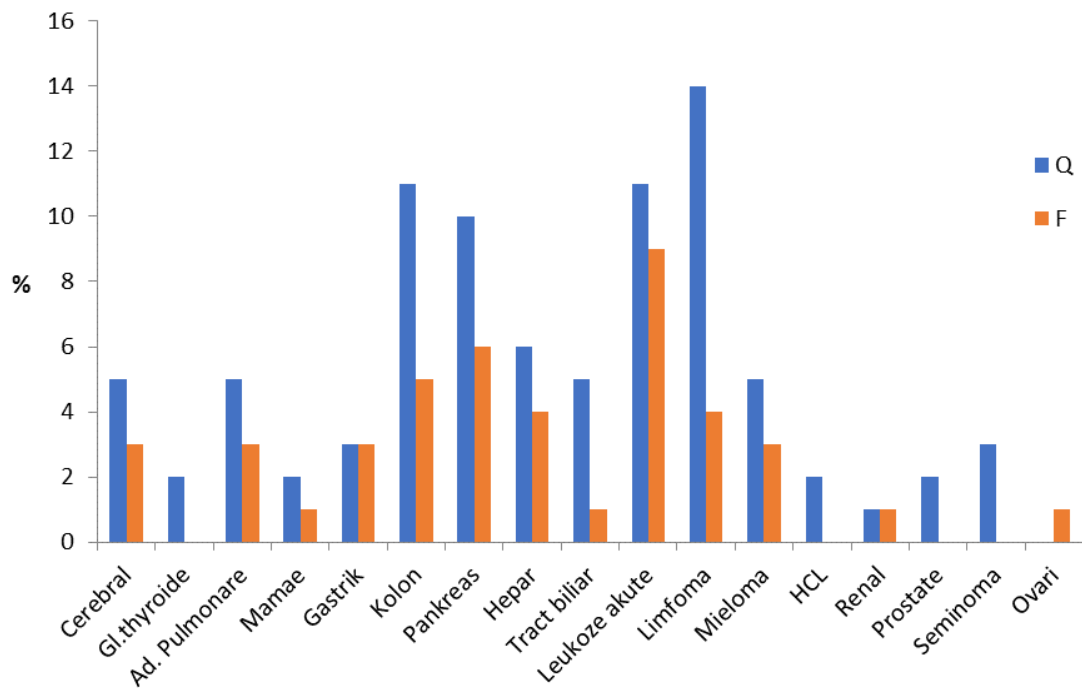


Figura 3. 17 Shperndarja e nozologjive sipas vendbanimit

Tabela 3. 13 Shenjat klinike per 554 paciente te hospitalizuar si Sindrome Febrile

Simptoma	EAP		FUO		ETHE TUMORALE	
	Nr. pacienteve	Perqindja	Nr. pacienteve	Perqindja	Nr. Pacienteve	Perqindja
Temperature	231	100%	92	100	131	100
Cefale	68	29.4	78	84.7	31	23.6
Mialgji	187	80.5	83	90.2	101	77.0
Anoreksi	200	86.5	92	100	126	96.1
Alterim I shijes	0		14	15.2	54	41.2
Artralgji	172	74.4	39	42.3	75	57.2
Nausea	152	65.8	21	9.0	42	32.0
Dobesi trupore	231	100	76	82.6	131	100
Konjuktivit	76	32.9	18	19.5	11	8.3
Dhimbje retroorbitale	21	9.0	5	5.4	8	6.1
Dhimbje abdominale	42	18.18	27	29.3	68	51.9
Shfaqje kutane Hemorragjike	102	44.1	19	20.6	25	19.0
Ikter	139	60.1	0	0	13	9.9
Te vjella	98	42.4	24	26.0	51	38.9
Diarre	23	9.9	5	5.4	20	15.2
Limfadenopati	47	20.3	28	30.4	38	29.0

Tabela 3. 14 Korrelacioni i nozologjive Infektive me te dhenat biologjike

Nr	Diagnoza	Nr. I rasteve	Leukocitose	Limfocitose	Leukopeni	Anemii	Trombocitopeni	↑AST/ALT	↑ALP	↑LDH	↑PCR
1	Leptospiroze	127	115	12	0	98	113	127	111	91	127
2	Fruth	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1
		26	7	9	13	0	9	5	5	9	23
3	Encephalitis										
4	Ethe hemoragjike	44	28	6	16	39	44	41	38	21	37
5	Tuberkulozi pulmonar	14	0	9	3	6	2	4	6	9	14
		8	1	2	4	0	2	3	2	4	6
6	Varicella										
7	Hepatitis	11	0	0	2	5	9	11	11	10	3
8	Malaria	2	0	0	0	2	2	2	0	1	0
9	Ricketsioze	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1
10	Borrelioze	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1
11	Leishmanioze	44	0	0	38	44	42	13	21	18	14
12	Bruceloze	31	0	23	29	16	7	23	18	22	9
13	HIV	8	2	2	6	5	3	1	4	2	1
14	Meningit tuberkular	5	4	3	1	4	2	2	3	3	5

Tabela 3. 15 Korrelacioni i patologjive tumorale me te dhenat biologjike

Nr	Diagnoza	Rastet	Leukocitoze	Leukopeni	Anemi	Trombo citopeni	ALP	LDH	PCR
1	Cerebral	8	5	3	6	3	8	6	8
2	Gl. thyroide	2	0	1	2	0	2	2	2
3	Adenocarcinome Pulmunare	8	4	2	8	3	7	5	8
4	Mamae	3	1	1	3	1	3	2	3
5	Gastrik	6	3	2	5	2	6	3	5
6	Kolon	16	8	6	12	5	14	13	12
7	Pankreas	16	7	5	12	4	15	12	13
8	Hepar	10	2	1	6	4	10	8	8
9	Trakt biliar	6	5	0	2	1	7	5	3
10	Leukoze akute	20	13	4	14	7	18	14	17
11	Limfoma	18	12	3	12	5	16	12	15
12	Mieloma	8	3	0	5	2	7	7	6
13	HCL	2	1	0	1	0	1	0	2
14	Renal	2	1	0	2	1	2	1	1
15	Prostate	2	2	0	1	0	1	1	1
16	Seminoma	3	2	0	2	0	1	1	1
17	Ovari	1	1	1	2	1	2	1	2

Tabela 3. 16 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me EAP

Variable	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
RBC	339846	4057301	1970000	5220	1690000	3730000	3700000
Hb	11.022	2.678	5.7	9	11	13	17
Sediment	17059	51153	15	23	29	49	47
Trombocyte	91245	59832	89	29500	91231	129000	305000
ËBC	19264	17647	12.910	3400	4600	6650	31570
MCV	81.98	22.76	32.8	81.2	88	92	103
Segmente	67.95	13.21	51	71.64	72.5	82.35	91
Eosinofile	5.13	4.12	1	1	4	8.9	8.9
Basofile	11	*	13	*	12	*	12
Shkopinj	14	*	14	*	14	*	14
Limfocite	19.2	8.43	3.8	14.56	22.4	25.35	27.4
Ht	35.58	16.91	23.6	27.3	33.66	39.2	144

Tabela 3. 17 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me FUO

Variable	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
RBC	2291946	4137702	3	4300	1690000	3730000	37000000
Hb	11.087	2.385	6.2	9	11	13	17
Sediment	17059	51153	15	23	29	49	239000
Trombocyte	86551	66632	96	28500	83000	129000	305000
ËBC	9264	7647	1210	3400	4600	6650	31.000
MCV	81.66	20.79	31.7	79.1	80	96	102
Segmente	68.25	12.22	46	61.53	70.5	75.35	83
Eosinofile	4.63	3.99	1	1	4	8.9	8.9
Basofile	12	*	12	*	12	*	12
Shkopinj	12	*	12	*	12	*	12
Limfocite	18.8	7.73	3.8	13.25	20.7	24.75	27.2
Ht	34.58	15.91	22.4	26.6	32.85	39	142

Tabela 3. 18 Vlerat e ekzaminimit te formules se “Gjak komplet” ne pacientet me ET

Variable	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
RBC	3178690	4025782	4	5100	1734210	3945670	3910000
Hb	12.035	31675	6.3	10	12	13	15
Sediment	17059	51153	15	23	29	49	73
Trombocyte	566671	67532	101	29300	86100	131000	305000
ËBC	9264	7647	9100	870	2800	4320	57000
MCV	81.73	20.81	31.7	77.4	82	89	102
Segmente	71.25	12.22	46	61.53	70.5	75.35	83
Eosinofile	4.54	3.82	1	1	4	7.9	6.9
Basofile	13	*	13	*	13	*	13
Shkopinj	12	*	12	*	12	*	12
Limfocite	19.8	7.83	3.97	13.65	21.7	25.7	28.2
Ht	36.78	16.91	23.4	25.6	31.85	37	138

Tabela 3. 19 Vlerat permbljedhese e parametrave biokimike per pacientet febrile.

Variable	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B. totale	3.29	5.05	0.5	1.15	1.9	3.25	39
-direkte	6.09	22.6	0.1	0.5	0.85	2.5	128
-indirekte	19.1	28.4	0.1	0.93	1.35	48.2	82
ALT	64.8	59.7	1	31	51	74.2	368
AST	55.42	73.4	7	24.7	39	64.2	615
LDH	213.3	214.3	41	122	153.5	195.5	730
PCR							
PA	152.7	123.7	36	76	113	179	740
GGT	124.7	167.2	3	28.5	71	156	980
P. totale	8.87	11.0	2.6	5.73	6.8	7.3	60.6
Albumin	38.11	28.0	2.1	6.4	46	49	206
α -1	4.35	4.2	2.1	3.1	3.6	3.9	36
α -2	7.755	2.6	2.5	6.22	7.95	8.8	21.5
β - glob	13.7	5.2	2	10.3	13.5	16.8	42.2
γ - glob	27.5	7.5	1.5	23	28.35	33.8	42.1
N.protrombinës	49.34	17.7	10.6	39.5	47.5	56.1	116
INR	2.90	7.3	0.9	1.4	1.5	1.7	46

Glicemi	122.3	45.5	26.7	91.2	108.5	151.2	235
Fibrinogjeni	234.6	143.9	40	96.5	241	369.5	400
Azotemi	42.93	40.6	15	26	31	40	222
Kreatinemi	5.81	23.0	0.1	0.8	0.9	1.1	150
Kolesterol	137.5	50.4	17.4	103.7	130.5	173.2	256
LDL	108.5	49.2	18	72.3	124.5	148.5	162
HDL	36	12.4	13	28.5	37	45	57
TG	121.8	178	6	49.8	81	147.8	1332
Na+	136.3	5.6	123	133.7	136	139.2	152
K+	8.86	13.0	3.5	3.9	4.2	4.55	46
Cl	101.9	25.9	46	97	102	106.7	186
Ca	52.9	62.4	8.7	*	52.9	*	97

Tabela 3. 20 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me EAP

Parametrat	M	SD	Min	Max
Bil.Total	10.3	20.0	0.5	39
Bil.direkte	4.9	9.1	0.4	18
Bil. Indirekte	3.4	6.7	0.1	13
ALT	91.3	95.0	36	221
AST	151.0	200.8	43	432
LDH	390.3	207.2	230	641
PA	256.8	152.7	145	447
GGT	157.0	163.2	62	380
PTA	6.4	2.3	4.2	8.7
ALB	2.8	0.9	1.9	3.7
α_1	7.2	1.4	5.2	8
α_2	7.5	3.8	4.5	12
β glob.	7.3	2.0	5	9
γ glob	20.8	2.4	16	19
Niv proteinave	0.2	0.2	12%	46%
INR	1.8	0.8	1.1	2.6
GK	196.0	310.3	37	636
Fib	151.8	41.1	105	187
Azotemi	90.3	82.4	40	201
Kreatinemi	4.4	6.5	1	13.6
Kolesterol	17.4	256	81.4	123.5
LDL	18	162	58.5	74.3
HDL	13	57	27.3	22.5

TG	6	1332	339.0	689.8
Na+	123	152	161.0	19.9
K+	3.5	46	15.0	22.0
Cl+	46	186	92.5	71.3
Ca	8.7	97	33.0	45.6
Leukocite	2800	1850	7425.0	8067.8
PCR	8.9	76	27.9	34.6

Tabela 3. 21 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me FUU

Parametrat	M	SD	Min	Max
Bil.Total	1.3	2.1	0.2	4.3
Bil.direkte	0.8	1.3	0.1	2.7
Bil. Indirekte	0.6	0.9	0.1	1.8
ALT	95.5	135.4	24	286
AST	102.8	137.3	29	295
LDH	408.5	216.2	241	670
PA	307.5	257.8	145	650
GGT	137.8	123.2	62	303
PTA	8.4	1.1	6.4	8
ALB	3.8	0.6	2.8	3.9
α_1	62.1	30.5	60	8.2
α_2	8.1	2.9	5.3	11
β glob.	8.0	2.3	5.5	10
γ glob	18.3	5.9	12.3	24
Niv proteinave	0.4	0.4	20%	90%
INR	1.9	0.8	1.2	2.8
GK	209.5	264.5	65	578
Fib	337.0	170.1	202	540
Azotemi	75.5	38.8	45	122
Kreatinemi	1.9	1.0	1.1	3.1
Kolesterol	42	250	104.5	106.7
LDL	70	135	103.75	32.5
HDL	23	57	37.25	17.1
TG	103	750	290.5	332.9
Na+	127	152	165	19.3
K+	1.9	5.2	3.2	1.7
Cl+	90	162	130.5	36.1
Ca	6.7	10.1	9.225	1.8
Leukocite	2100	1900	6850	8715.8
PCR	22.3	80	42.3	29.3

Tabela 3. 22 Vlerat e parametrave biokimike tek pacientet me E. Tumorale

Parametrat	M	SD	Min	max
Bil.Total	2.2	2.2	0.9	5.1
Bil.direkte	0.8	0.9	0.3	2.1
Bil. Indirekte	0.8	1.0	0.2	2.2
ALT	66.0	74.1	24	168
AST	78.5	89.5	28	202
LDH	362.5	227.9	200	730
PA	372.5	145.2	240	740
GGT	151.3	104.1	80	980
PTA	6.5	0.8	5	6.1
ALB	3.8	0.4	2.9	3.5
α 1	7.5	2.5	5	10
α 2	8.2	3.4	5.2	12
β glob.	12.4	2.3	9	13.5
γ glob	23.5	2.8	18	22
Niv proteinave	0.7	0.2	45%	87%
INR	1.6	0.4	1.1	1.9
GK	98.3	17.4	72	105
Fib	430.0	160.1	280	600
Azotemi	75.0	37.7	45	120
Kreatinemi	1.6	0.7	1	2.4
Kolesterol	50	230	107.5	91.9
LDL	65	150	102.5	42.6
HDL	20	52	33	16.1
TG	80	200	130	60.3
Na+	126	148	163	18.6
K+	2.1	4.8	3.3	1.4
Cl+	98	105	124.25	13.6
Ca	5.8	8.1	7.825	1.3
Leukocyte	4200	2800	11200	12231.7
PCR	25	133	58.25	55.3

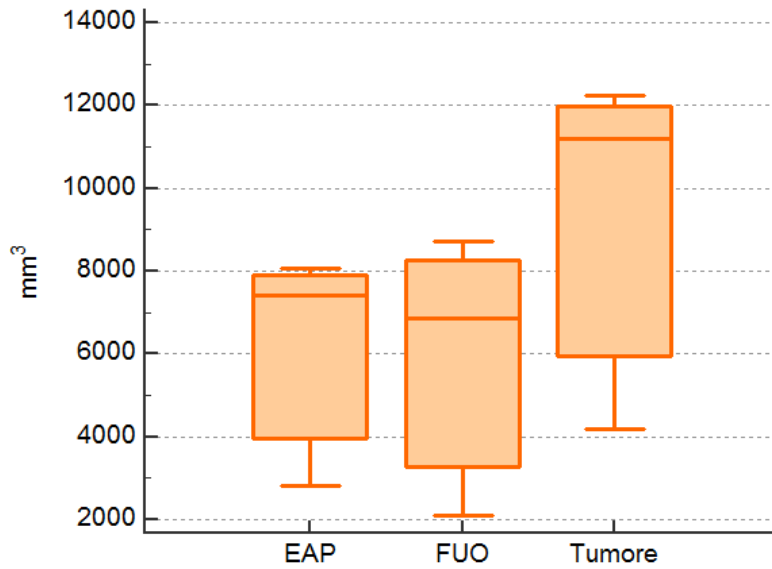


Figura 3. 18 Krahasimi i nivelit te WBC sipas tipit te etheve

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i vlerave te EBC sipas tipit te etheve (p=0.4).

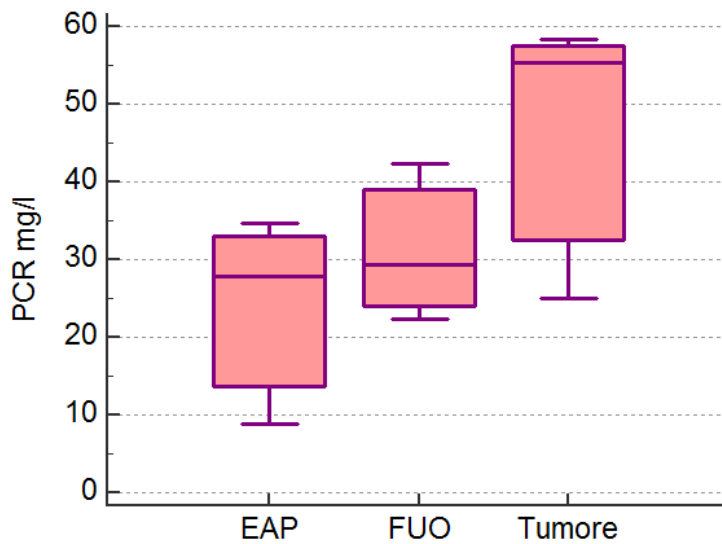


Figura 3. 19 Krahasimi i nivelit te PCR sipas tipit te etheve

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i vlerave te PCR sipas tipit te etheve (p=0.4).

Tabela 3. 23 Te dhenat mikrobiologjike te perfituara nga hemokulturat

SINDROMET FEBRILE	Streptococcus spp		Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus aureus	
	Nr. rasteve	Perqindja	Nr. rasteve	Perqindja	Nr. rasteve	Perqindja
E.A. P	8	3.46%	17	7.35%	6	2.5%
FUO INFEKTIVE	7	7.96%	13	14.1%	5	5.4%
ETHE TUMORALE	3	2.2%	7	5.3%	5	3.8%

Tabela 3. 24 Vlerat e temp. sipas tipit te ethes

Tipi i ethes		Continua	Intermitente	Remitente	Rekurrente	Ondulante
EAP	M	38.35	37.9	38.6	37.7	37.8
	SD	1.15	1.1	0.6	1.0	0.7
	Min	37.2	36.8	38.0	36.7	37.1
	Max	39.5	39.0	39.2	38.7	38.5
FUO	M	38.15	37.6	37.75	37.75	37.75
	SD	1.35	0.9	0.75	0.95	0.75
	Min	36.8	36.7	37.0	36.8	37.0
	Max	39.5	38.5	38.5	38.7	38.5
Tumore	M	38.4	38.9	38.4	37.95	38
	SD	2.1	2.1	0.6	0.75	1.0
	Min	36.3	36.8	37.8	37.2	37.0
	Max	40.5	41.0	39.0	38.7	39.0

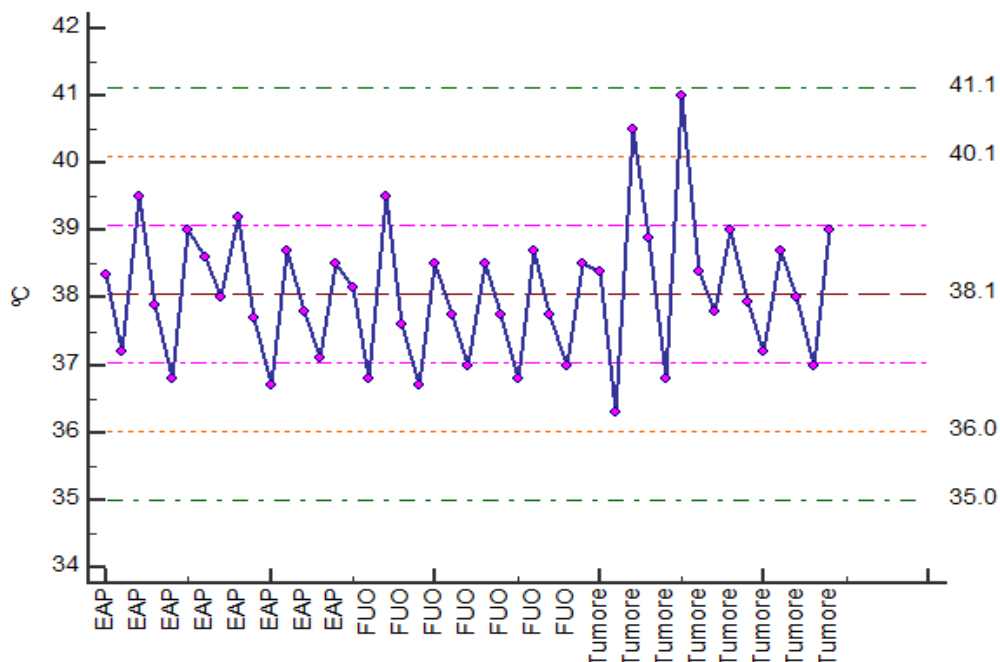


Figura 3. 20 Krahasimi i vlerave te temp. sipas tipit dhe origjines se etheve

Vlera mesatare e temp. per pacientet me EAP eshte $M=38.07\pm 0.86$, per pacientet me FJO eshte $M=37.8\pm 0.83$ dhe per pacientet me ethe tumorale eshte $M=38.3\pm 1.28$.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndermjet vlerave mestare te temp. sipas origjines ($p=0.3$) dhe sipas tipit te ethes ($p=0.7$)

Tabela 3. 25 Kohezgjatja e diteqendrimit sipas tipit te ethes

Tipi i ethes		Continua	Intermitente	Remitente	Rekurrente	Ondulante
EAP	M	9	14	10	14.5	13.5
	SD	4	7	5	6.5	6.5
	Min	5	7	5	8	7
	Max	13	21	15	21	20
FJO Infektive	M	15.5	15.5	12.5	14.5	16.5
	SD	5.5	4.5	4.5	5.5	8.5
	Min	10	11	8	9	8
	Max	21	20	17	20	25
Tumore	M	15	7	14.5	17	15
	SD	6	1	5.5	6	6
	Min	9	8	9	11	9
	Max	21	6	20	23	21

Diteqendrimi mesatar per pacientet me EAP eshte $M=12.2\pm 5.5$, per pacientet me FUO eshte $M=14.9\pm 5.1$ dhe per pacientet me ethe tumorale eshte $M=13.7\pm 5.7$.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndermjet vlerave mestare te temp. sipas origjines (p=0.4) dhe sipas tipit te ethes (p=0.6)

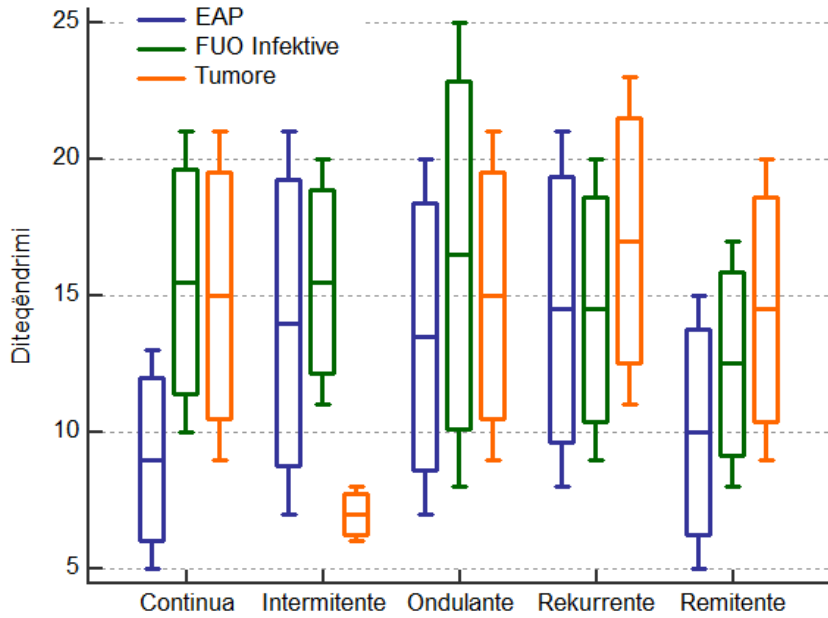


Figura 3. 21 Krahasimi i ditëqendrimit sipas tipit dhe origjines se etheve

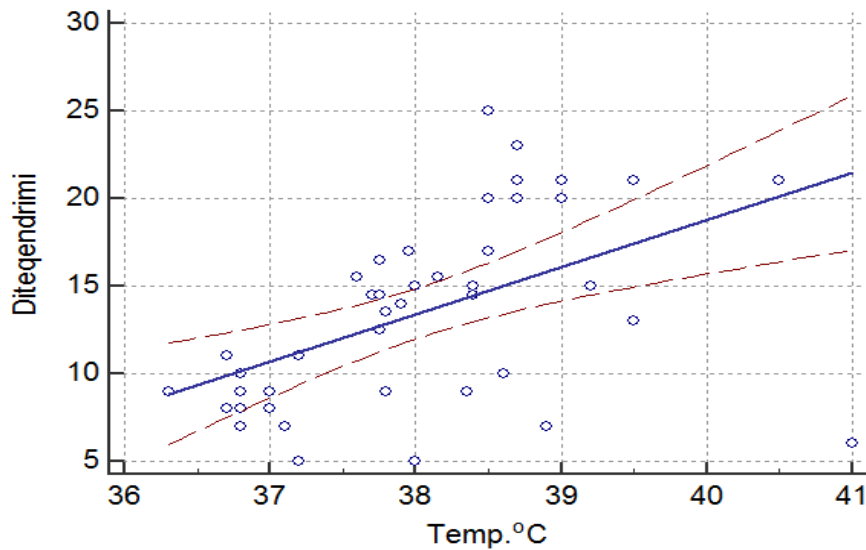


Figura 3. 22 Korrelacioni i temperatures me diteqendrimin

U gjet korrelacion statistikisht i rendesishem ndermjet vleres se temperatures dhe diteqendrimit. Me rritjen e temp rritet edhe diteqendrimi i pacienteve dhe mardhenia eshte sinjifikante ($r=0.502$ $P<0.001$ 95%CI 0.24 – 0.69)

Tabela 3. 26 Asocijimi Nozologji infektive -Profil Ethe

Profili i ethes N (%)	Nozologjite infektive	N (%)	P [†]
Continua 208 (64.4)	Fruth	1 (0.4)	<0.01
	Ethe hemorragjike	31 (14.9)	
	Encefalit	15 (7.2)	
	Bruceloze	5 (2.4)	
	Varicela	6 (2.8)	
	Borrelioze	1 (0.4)	
	Leishmanioze	44 (21.2)	
	Infeksioni HIV	4 (1.9)	
	Leptospirosis	87 (41.8)	
	TB Pulmonar	10 (4.8)	
	Meningit Tuberkular	4 (1.9)	
Remitente 30 (9.3)	Ethe hemorragjike	10 (33.3)	
	Leptospirosis	16 (53.3)	
	TB Pulmonar	4 (13.3)	
Intermitente 65 (20.1)	Malaria	2 (3.0)	<0.01
	Ethe Hemorragjike	3 (4.6)	
	Encefalit	11 (16.9)	
	Bruceloze	9 (13.8)	
	Varicela	2 (3.0)	
	Hepatiti	11 (16.9)	
	Infeksioni HIV	2 (3.0)	
	Leptospirosis	24(36.9)	
	Meningit Tuberkular	1(1.5)	
	Rekurrente 20 (6.2)	Bruceloze	
Ricketsioze		1 (4.0)	
Infekcion HIV		2 (10)	

[†]Fisher's exact test

p<0.01

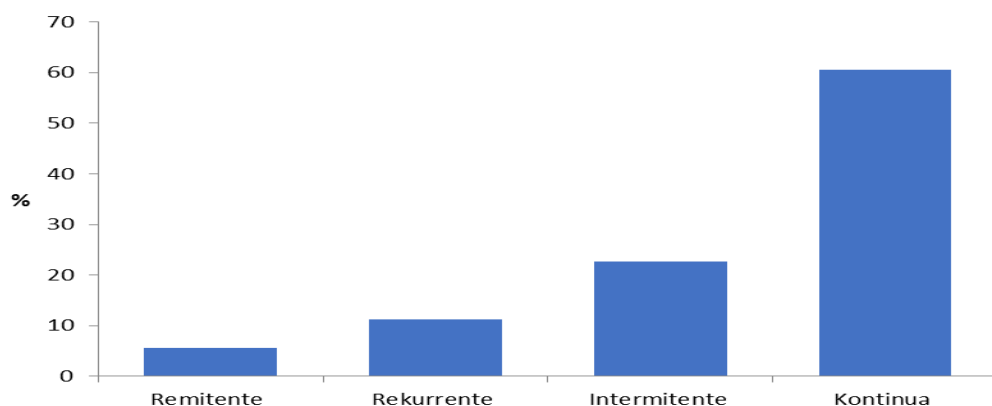


Figura 3. 23 Profili i ethes se nozologjive infektive

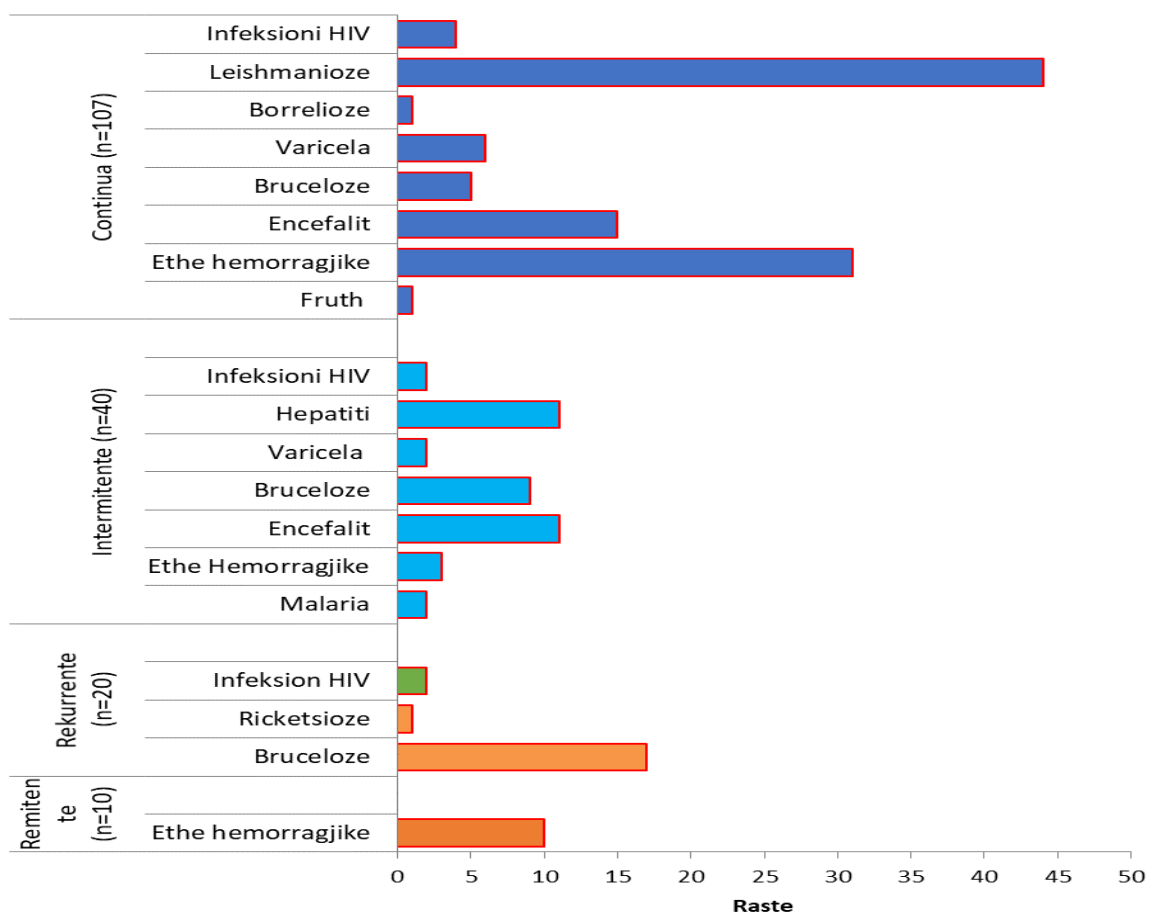


Figura 3. 24 Asocijimi Nozologji infektive -Profil Ethe

Tabela 3. 27 Profili i ethes tek pacientet me nozologji tumorale

Profili i ethes N (%)	Tumori	N	%	P†
Ethe kontinua 40 (32.0)	Cerebral	4	3.2	0.03
	Thyroid	2	1.6	
	Pulmonary	6	4.8	
	Colon	6	4.8	
	Intestinal	1	0.8	
	Pancreas	5	4.0	
	Acute leucosis	11	8.8	
	Billiary tract	2	1.6	
	Renal	1	0.8	
	Seminoma	1	0.8	
	Mamae	1	0.8	
Ethe remitente 26 (20.8)		2	1.6	0.6
	Cerebral			
	Kolon	5	4.0	
	Intestinal	2	1.6	
	Pankreas	5	4.0	
	Hepar	2	1.6	
	Trakt Biliar	2	1.6	
	Leukoze Akute	2	1.6	
	HCL	3	2.4	
	Seminoma	1	0.8	
Mamae	2	1.6		
Ethe intermitente 26 (20.8)		2	1.6	0.08
	Cerebral			
	Pulmonar	2	1.6	
	Hepar	8	6.4	
	Pankreas	6	4.8	
	Trakt Biliar	2	1.6	
	Kolon	5	4.0	
Renal	1	0.8		
Ethe rekurente 12 (9.6)		8	6.4	0.05
	Limfoma			
	Leukoze Akute	2	1.6	
Ethe ondulante 21 (16.8)		2	1.6	0.4
	Mieloma			
	Limfoma	10	8.0	
	Leukoze Akute	5	4.0	
	Mieloma	6	4.8	

†Fisher's exact test **p<0.01**

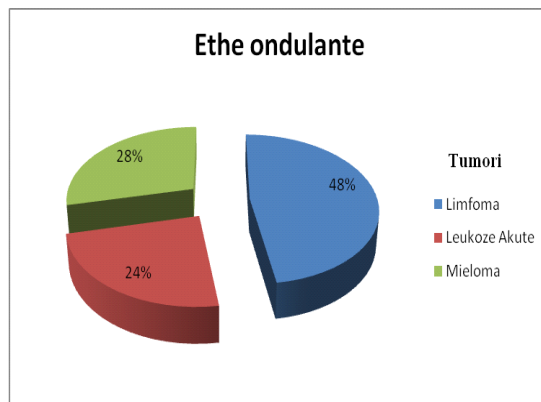
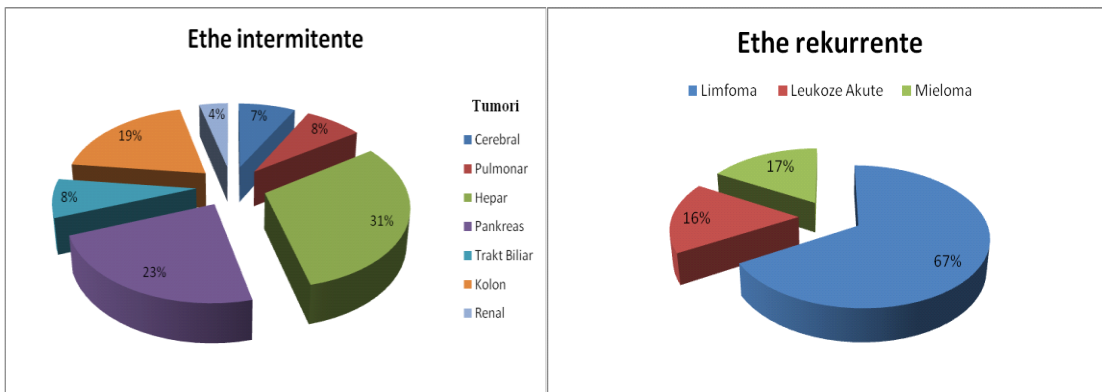
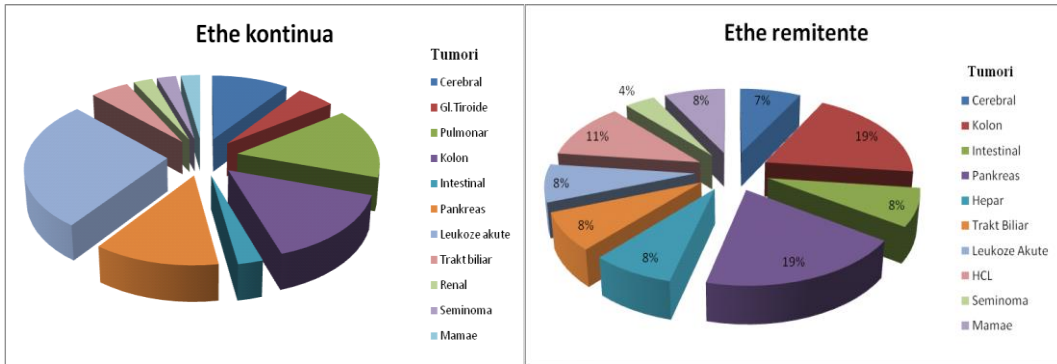


Figura 3. 25 Profili i ethes tek pacientet me nozologji tumorale

Tabela 3. 28 Korrelacioni Nozologji - Pergjigje ndaj antipiretikeve

Tumor	Nr. rasteve	Antipiretikeve		
		AIS	AIJS	Paracetamol
Cerebral	8	5	8	8
Gl. thyroide	2	2	1	1
Adenoca. Pulmonare	8	7	6	8
Mamae	3	3	2	3
Gastrik	6	4	5	2
Kolon	16	8	14	12
Pankreas	16	7	14	14
Hepar	10	4	8	10
Trakt biliar	6	4	5	9
Leukoze akute	20	17	19	17
Limfoma	18	18	16	17
Mieloma	8	7	7	3
HCL	2	1	2	2
Renal	2	0	2	2
Prostate	2	1	1	2
Seminoma	3	1	0	2
Ovari	1	1	0	1

Tabela 3. 29 Numri i pacienteve te trajtuar me antipiretike dhe kohezgjatja e trajtimit

	AIS	AIJS	Paracetamol
EAP	51	98	209
	4.3	8.5	6.2
FUO Infektive	9	76	81
	4.1	6.8	9.1
Tumore	77	108	113
	5.1	9.2	10.2

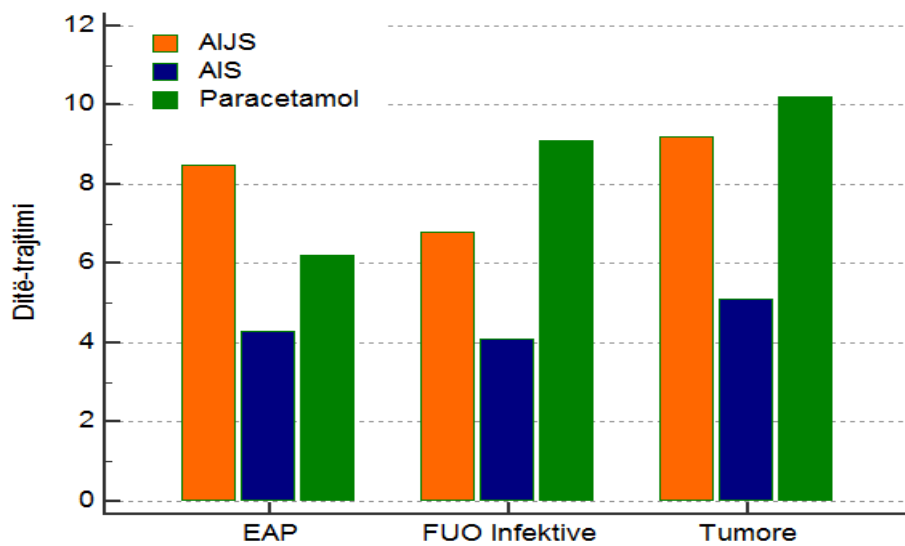


Figura 3. 26 Ditetrajtimi sipas llojit te antipiretikëve

Diskutim

Ky studim sherben per te ofruar nje akses te vlefshem epidemiologjik dhe diagnostik te Sindromeve Febrile ne Shqiperi.

Ne rrafshin epidemiologjik te dhenat e studimit tone evidentuan se Sindromet Febrile perfshine nje game te gjere semundjesh infektive dhe jo infektive, keto te fundit te perfaqesuara kryesisht nga tumoret.

Ne studim u perfshine 454 paciente nga te cilet shumica e tyre 231 ose 50.9% e totalit ishin me diagnoze “Ethe Ethet Akute e Padiferencuar”, me ndryshim sinjifikant me 131 (28.9%) paciente me ethe tumorale dhe 92 (20.3%) paciente me FUO.

Ethet Akute te Padiferencuara demostruan implikime te ndryshme, ne varesi te karakteristikave locale epidemiologjike. Aktualisht, ato perfaqesojne ne fakt nje nga pezantimet klinike me te shpeshta ne te gjitha niveliet e kujdesit shendetesor si dhe nje problem te rendesishem per shendetin publik, sidomos ne vendet ne vendet ne zhvillim ku infrastruktura dhe kushtet higjeno- sanitare bejne qe impakti epidemiologjik te jete edhe me i mprehte.^{8,9,14}

FUO infektive paraqiten nderkohe nje panorame teresisht autentike dhe te ndryshme nga Ethet Akute te Padiferencuara. Kriteret e percaktuara dhe aplikuar ne lidhje me diferencimin e ketyre dy entitetve, nxorren ne pah nje specter te pasur nozologjish korrespondues te Etheve te Zgjatura Infektive.¹⁰

Ethet Tumorale Infektivo–Mimetike, edhe pse ne pjesen me te madhe te rasteve perfaqsonin te vetmin simptom te rendesishem dhe shkakun kryesor te hospitalizimit per keta paciente, pasqyryan nje perqindje te rendesishme ne totalin e pacienteve.

Ky studim sherbeu jo vetem per ta konfirmuar si nje nga tre shkaktaret kryesore te Sindromeve febrile ne vendin tone por edhe per ta renditur si shkakun e dyte pas Etheve akute te padiferencuara.^{60,61,62,63}

Keto te dhena nuk korrelojne plotesisht me ato te literatures boterore, te cilat rendition semundjet e kolagjenit si shkak i dyte madhor pas semundjeve infective^{11,13}.

FUO infektive rezultuan ne shtate nozologji te ndryshme infektive.

Ne kete grup te Sindromeve febrile dominoi Leishmanioza me 47.8% te rasteve ndjekur nga Bruceloza me 33.6% te rasteve.

Aktualisht studimet survejuese ne vendin tone jane te pakta dhe jo te plota ne lidhje me kete problematike, por te dhenat ne lidhje me Brucelozen shfaqin qarte nje korrelacion me te dhenat e vendeve fqinje te cilat kane vec te tjerash perkatesi epidemiologjike te ngjashme me vendin tone.²⁸

Leishmaniaza dhe Bruceloza paraqesin neje rendesi te vecante epidemiologjike sa i poerket fokusit endemik dhe leishmaniaza ne vecanti ne lidhje me letalitetine konsiderueshem te saj.

E rendesishme ne kete komponentet te sindromeve febrile eshte edhe perqindja e infeksionit HIV ,sidomos duke konsideruar ndryshimet e shpejta qe po ndikojne epidemiologjine globale .¹²

Shkaktaret e tjere te FUO Infektive vijojne me : Malaria e cila evidentohet në lloje të ndryshme: Malaria falciparum e cila ka rëndësi të madhe për jetën e pacientit për shkak të vdekshmërisë së saj të konsiderueshme, 29%, por edhe epidemiologjike, sepse mund të kushtëzojë krijimin e fokuseve autoktone në vendin tonë,

Malaria Ovale, rëndësia e së cilës për shëndetin publik është kryesisht epidemiologjike, me pas Rikettsioza dhe Borrelioza, rëndësia e të cilit është kryesisht sipas aspektit epidemiologjik. Neurotuberkulozi ku dy fenomene vijnë së bashku; ne kendveshtrimin klinik e prognostik per shkak te mortalitetit te larte ,ashtu edhe ne ate epidemiologjik per shkak te krijimit te vatrave autoktone.^{14,43,44}

Te katra keto patologji paraqesin nje prevalence relativisht te ulet nese krahasohet me te dhenat e literatures dhe vendet e rajonit si Greqia dhe Kosova te cilat kane te njejtat tipare te peraferta epidemiologjike me vendin tone.

Kjo dukuri eshte pasoje si e prevalences specifike te seciles patologji ne vendin toone ashtu edhe influences se Institutit te Shendetit Publik dhe politikave shendetesore ne lidhje me kontrollin ke tetyre patologjive.

Nga ana tjetere, anamneza e kujdeshme,identifikimi dhe vleresimi i patologjive potenciaisht endemike qe ne momentin e pare te vizites, ka vijuar me nje prottokoll te sakte dhe te shpejte diagnostic duke I perjashtuar keto patologji nga kategoria e FUO.

Mosha mesatare e pacienteve FUO eshte 36.3 (± 15.2) vjeç me rang 14 – 72 vjeç

Nga pacientet me FUO mbizoterojne meshkuj (71.7%) e tyre krahasuar me femrat (28.3%) ($p < 0.01$). U gjet mbizoterim i grupmoshes 21-30 vjeç (33%) dhe grupmoshes 41-50 vjeç (24.2%).

Mosha mesatare e meshkujve 37.1 (± 15.3) vjeç eshte me e larte krahasuar me moshen mesatare te femrave 33.9 (± 12.7) vjeç, por pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$).

Letaliteti midis pacienteve me FUO Infektive rezultoi ne 6 (6.5%) paciente (95%CI 2.41-13.62).2 (33.3%) nga pacientet ishin femra ndersa 4 (66.7%) meshkuj, pacientet i perkisnin grupmoshes 21-40 vjeç, 5 (83.3%) e tyre banonin ne zonene rurale.

50% e e pacienteve exitus ishin me Meningit Tuberkular dhe nga nje rast ose 16.7% perkatesisht me diagnozat Malarie, Leishmanioze dhe HIV.

Letaliteti ne te gjitha rastet u lidh me dekursin e pafavorshem klinik te pacienteve dhe prognozen e rezervuar te rasteve qe u paraqiten vone ne Qendren Spitalore Universitare.

Ethet Akute te Padiferencuara rezultuan ne shtate nozologji te rendesishme me nje dominance te Leptospirozes (54.9%) dhe Etheve Hemorragjike (19%).

Leptospiroza perfaqson nje bakterioze te rendesishme klinike, e cila ne pacientet tone u shfaq ne forma te ndryshme klinike ,nga ato te lehtat deri ne format e renda dhe vdekjeprurëse ²⁹ dhe gjithashtu epidemiologjike, pasi që nga shpërthimet e leptospirosës dhe epidemitë rezultojnë në rreziqe të mëdha shëndetësore publike. Numri me i madh i rasteve i referohet regionit veri-perendimor te vendit tone i cili has vazdimisht permbytje natyrore dhe si konseguence edhe kontaminim te tokes dhe ujrave te pijshem.

Rezultatet gjejne perfafersi ne shifra me literaturen e huaj. I referohemi ketu ,studimeve e kryera ne vendet ne zhvillim,ku permbytjet dhe fatkeqesite natyrore si dhe kompromentimi i kushteve social—ekonomike dhe higjeno-sanitare kane sjelle shperthime te herepashershme.

Ethet hemorragjike janë me rëndësi të madhe klinike pasi komplikimet dhe vdekshmëria janë të rëndësishme, por domethënia epidemiologjike është më e lartë, pasi mundësia e shpërthimeve epidemike dhe në disa raste të transmetimit nervor qendror është një fenomen shumë problematik ^{23,24}

Fruthi dhe Varicella janë sindroma febrile infektive akute me rëndësi të veçantë epidemiologjike, meqë shtrirja e tyre dhe shtegu i infeksionit janë shkaktari kryesor i shpërthimeve ose epidemive

Encefaliti viral është gjithashtu një problem dyfish i madh: klinik, pasi sindromat me të cilat ajo shfaqet mund të jenë shumë të rënda dhe vdekjeprurëse dhe epidemiologjike, si dhe mund të lidhen me agjentë shkakësorë që kanë proliferim të dukshëm ose agjentë viralë të emergjencës (si në rastin e meningoencefalitis nga WNV ³¹ Tuberkulozi pulmonar është i njohur mirë për rëndësinë klinike dhe epidemiologjike ³⁰. Hepatiti viral febril është i rëndësishëm në aspektin klinik pasi që pas tyre mund të fshihen forma të mprehta, me vdekshmëri që arrijnë mbi 90% dhe veçanërisht nga optika e Institutit të Shëndetit Publik, pasi një rast sporadik mund të pasohet nga shpërthime epidemike, si tregon përvoja e Tiranës në 2007 ³¹

Mosha mesatare e pacienteve me EAP eshte 38.0 (± 17.8) vjeç me rang 14 – 86 vjeç Nga pacientet me EAP mbizoterojne meshkuj (81.87%) e tyre krahasuar me femrat (18.2%) ($p < 0.01$). U gjet mbizoterim i grupmoshes 21-30 vjeç (26.8%) dhe grupmoshes 51-60 vjeç (19.0%).

Mosha mesatare e meshkujve 39.28 (± 17.89) vjeç eshte me e larte krahasuar me moshen mesatare te femrave 33.21 (± 16.02) vjeç, por pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$).

Ne lidhje me moshen mesatare te pacienteve sipas nozologjive u gjet qe pacienti me Encefalit kishte moshen me te madhe 86 (42.89 ± 20.62 vjeç) ndjekur nga pacientet me TB pulmonar (38.31 ± 20.71 vjeç), Hepatit (34.71 ± 16.88 vjeç) , Ethe Hemorragjike

(38.81±15.89 vjeç), Leptospiroze 65 (54.5±7.76 vjeç), Fruth 28 nderkohe qe mosha mesatare me e vogel eshte per pacientet me Varicelle (23.01±3.44) vjeç
Ne exitus kane perfunduar 16 (6.9%) paciente (95%CI 3.99 - 10.97).

3 (18.8%) nga pacientet ishin femra ndersa 13 (81.2%) meshkuj; pacientet i perkisnin grupmoshes 21- 30 vjeç -3 (18.8 %), 31-40 5 (31.3%) raste , 41-50 (31.3%) 5 ,51-60 3 raste (18.8%) .(68.7 %) e tyre banonin ne zonene rurale. 56.3% e e pacienteve exitus ishin me Leptospiroze, 25% Encefalitis dhe 18.8% Ethe Hemorragjike.

Ethe Tumorale Sa i perket tumoreve febrile ,arritem te evidentonim qarte se ethja mund te paraprije shenjat dhe simptomat e nje patologjie tumorale,duke bere, qe rasti te konceptohet si semundje malinje,por te trajtohet si nje patologji infektive.

Kjo gjetje shkon ne korrelacion edhe me te dhenat e literatures boterore .Studimet aktuale ,edhepe ende ne zhvillim e siper ,konkludojne se Erthja tumorale eshte nje komponent i rendesishem i Ethes me Origjine te Panjohur,me nje icidence qe varion nga 7.2% ne 33%. Tumoret febrile te rasteve tona ishin te lokalizuara ne organe dhe sisteme te ndryshme si sistemin nervor, endokrin, respirator,traktin gastrointestinal, sistemin hepato-biliar, pancreas,sistemin limfo-hematik,traktin urinar dhe ate gjenital.^{62,63,64,65}

Identifikuam 17 tipe te ndryshem tumoresh, qe lokalizoheshin ne sisteme dhe organe te ndryshme ku trakti respirator dhe digjестive paraqiten te njejtën perkatesi me afersisht 42% te ndjekura nga sistemi hemopoetik 36.6%.

Kjo gjetje eshte disi kontradiktore me rendidjen apo klasifikimet qe paraqet literatura boterore ,e cila rendit ne vendin e pare Limfomat e me pas leukozat,tumoret renale duke vijuar me pas me karcinomen hepatocelulare, kancerin e pankreasit ,adenokarcinomen pulmonare dhe ne fund ate cerebral.^{52,53}

Mendojme se rastet e diagnostikuara ne Sherbimin Infektiv ,me karakteristikat klinike qe paraqesin dhe “diagnozot e supozuara”nga jeket ekujdesit shendetesor paresor dhe dytesor jane arsyeja kryesor e panelit tumoral qe paraqitet ne kete studim.

Ne fakt, cdo pacent i referuar ne spitalin Infektiv si Gjendje Febrile per determinim ,karakterizohet fort edhe nga te dhena te tjera te cilat ,jo shume specifike. Midis tyre elemente klinike si diarrea, te vjellat ,limfadenopatia , cefalea si dhe elemente te rezultuar nga ekzaminimet e para laboratorike si leukocitoza ,anemia etj.

Bashkesia e gjithë ketyre te dhenave,forconin “Diagnozen e Supozuar” Infektive ne keto raste ,e per pasoje orientimin ne sherbimin tone.^{68,69}

Mosha mesatare e pacienteve me ET eshte 36.3 (±15.2) vjeç me rang 14 – 82 vjeç
Nga pacientet me ET mbizoterojne femrat (71.7%) e tyre krahasuar me femrat (28.3%) (p<0.01).

U gjet mbizoterim i grupmoshes 31-40 (28.2%) si dhe grupmoshes 41-50 vjeç (27.5%).
Mosha mesatare e meshkujve eshte 38.69 (±12.9) vjeç ndersa mosha e femrave eshte me e madhe, 47.92 (±14.5) vjeç, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre (p<0.01).

Sa i perket letalitetit ne kete grup te ethes ,mund te konkludojme se nuk u has ne asnje rast pasi percaktimi i diagnozes dhe per pasoje transferimi ne klinikat perkatese per trajtim te metejshem eshte arritur ne kohen e duhur.

Ne rrafshin klinik per te tre nengrupet e Sindromeve Febrile eviduam se ne momentin e hgospitalizmit pacientet reflektonin nje spekter klinik me dominace te simptomave te pergjithshme si :temperatura (100%) ,dobesia trupore (100%) ,miartralgjia(81%) e me pas shenja specifike te cilat korrelojne me tabllote klinike tipike te patologjive te perfshira ne kete nengrupe te caktuara si :

Ethe akute te Paiferencuara: ikteri (60%) ,shfaqjet kutane hemorragjike (44%) e ne vijim shenja me specifike si crregullimet gastrointestinale, cefale , limfadenopatite dhe prekjet okulare .

FUO infektive: limfadenopatia 30.4%, dhimbjet abdominale 29% e me pas manifestimet hemorragjike kutane dhe crregullimet gastrointestinale

Ethet tumorale: dhimbje anbdominale 51.9%,te vjella 38% dhe limfadenopatia 29.8%

Te dhenat laboratorike evidentuan se Ethja tumorale evidentoi vleren maximale te leukocitozes ($57 \times 10^3/L$) nderkohe qe vlera minimale e eritrociteve dhe hemoglobines ishin atribut i Etheve Akute te Padiferencuara ($1.97 \times 10^6/L$ dhe 5.7 g/dl)

Gjithsesi, ne kete studim nuk u arriten te identifikoheshin ndryshime sinjifikante te vlerave te leukocitozes dhe PCR midis nozologjive te Sindromeve Febrile

Parametrat biokimike paraqiten nje shtrirje me vlera mesatare per pjesen me te madhe te parametrave te testuar ne te tre nengrupet e Sindromeve febrile pa evidentuar diferenca te rendeishme,me perjashtim te Fosfatazes Alkaline (ALP), Laktat Dehidrogjenazes (LDH) dhe Gamma Glutamyl Transeptidazes (GGT) te cilat ne pacientet me Ethe Tumorale evidentuan vlerat maksimale perkatesisht:870 U/L , 740U/L dhe 730 U/L.

Keto te fundit rezultun nje tregues i rendesishem dhe orientues diagnostik duke gjykyuar si nga vlerat ashtu e konstantshmerine e ketyre parametrave ne pjesen me te madhe te grupit te pacienteve me Ethe Tumorale.

Hemokulturat ishin nje tjetër investigim laboratorik i aplikuar ne menyre te rregullt ne cdo pacient te hospitalizuar.

Pergjigjet e hemokulturave evidentuan tre agjente mikrobike ne total: Streptococcus spp, Staphylococcus epidermidis dhe Staphylococcus aureus.Arritem te perfitonim ne nje total rej 71 kulturash pozitive ku 37 (52.1%) prej tyre perfaqesohen nga Staphylococcus epidermidis.

Perpos investigimit konstant per cdo pacient te hospitalizuar me diagnozen Gjendje Febrile,te dhenat e perftuara ishin te varfra.

Argumentat kryesore qe justifikojne kete evidence ne fakt perfaqesojne nje nga kufizimet kryesore te studimit tone; fillimin e terapise empirike me antibiotike. Pothuaj te gjithe pacientet e referuar ne Sherbimin Infektiv referonin se kshin filluar antibiotikoterapi se paku prej tre ditesh para paraqitjes ne spital.

Gjithashtu,mosrespektimi ne te gjitha rastet i kushteve optimale per marrjen e hemokultures,ishte nje shkak po aq i rendesishem.

Sa i perket Tipeve te ethes qe u identifikuan ne kete studim, ato u analizuan si persa i perket intesitetit ashtu e dhe kurbes febrile.

Vlera mesatare e temp. per pacientet me EAP eshte $M=38.07\pm 0.86$, per pacientet me FUO eshte $M=37.8\pm 0.83$ dhe per pacientet me ethe tumorale eshte $M=38.3\pm 1.28$.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndermjet vlerave mestare te temperatures sipas origjines ($p=0.3$) dhe sipas tipit te ethes ($p=0.7$)

Interesant eshte dhe profili kurbave febrile, pasi arritem te identifikonim pranine e 5 tipeve te kurbes febrile dhe konkretisht:

- kontinua 30% e rasteve; remmitent 19.5%; intermitent 19.5 %; rekurrente 8.94% dhe -ondulante 17%.

Ne lidhje me tipin e etheve te paraqitur ne FUO Infektive, te gjitha pacienteet me leishmanioze, pacienti me borelioze, 5 (16.1%) nga pacientet me bruceloze dhe 4 (50%) e pacienteve me HIV manifestuan tipin “ethes Continua”

“Ethe intermitente” manifestuan te dy pacientet me malrie, 2 (25%) nga pacientet me HIV dhe 9 (29%) nga pacientet me Bruceloze.

“Ethe rekurrente” manifestuan 17 (54.8%) nga pacientet me Bruceloze, 2 (25%) nga pacientet me HIV dhe pacienti me ricketsiozë.

Sa i perket tipit te ethes te evidnetuar ne Ethet Akute te Padieferencuara,hasem ne tre profile te ethes:

Kontinua me 63.2% (Fruth 1,Ethe Hemorragjike 31,Encefalit 15,Varicella 6,Leptospirosis 87 dhe Tuberkuloz Pulmonar 10 raste)

Remitente 12.9% (Ethe Hemorragjike 10, Leptospirosis 16 dhe TB Pulmonar 4 raste) dhe

Intermitente 22% (Ethe hemorragjike 3,Encefalit 11,Varicella 2,Leptospirosis 24 raste)

Ethja Tumorale me e shpeshte e hasur ne te semuret tane rezultoi ajo kontinua 30% e rasteve.

Kurbe te tille febrile paten tumore te lokalizuara ne 11 lokalizime te ndryshme te organizmit(Cerebral, Gl Thyroide, Pulmonar ,Kolon, Intestinal, Pankreas, Leukoze akute, Trakt Biliar, Renal dhe Seminoma)

Me pas rradhitet febris intermitens dhe febris recurrens,me 19,5% secila, qe shoqeronin tumoret me lokalizim respektiv ne 10 dhe 7 lokalizime te ndryshme te trupit, dhe febris ondulans, u verejt gjithashtu shpesh,ne 17 % te rasteve duke shoqeruar vetem me patologji te sistemit hematolimfatik dhe febris recurrens (9.6%) ,qe u has mjaft me rralle duke hapur siparin e tablllose klinike te 3 semundjeve tumorale,gjithashtu hematologjike:limfoma,mieloma dhe leukoza.

Ne literaturen e pergjitheshe dhe ate te specializuar nuk gjinden te dhena ne drejtim te nentipave te pireksise me te cilat mund te filloje tabloja klinike e semundjeve tumorale. Sherbimi yne eshte i vetmi i profilizuar ne drejtim te FOU,prandaj edhe te dhenat e mesiperme jane te nje rendesie te vleresueshme per vendin tone.

Diteqendrimi mesatar per pacientet me EAP eshte $M=12.2\pm 5.5$, per pacientet me FOU eshte $M=14.9\pm 5.1$ dhe per pacientet me Ethe Tumorale eshte $M=13.7\pm 5.7$.

Nje korrelacion statistikisht i rendesishem,u gjet ndermjet vleres se temperatures dhe diteqendrimit.

Sa i perket trajtimit te ethes me antipiretike evidentuam tre grupe te rendesishem medikamentesh: AIS (Antiinflamatorët steroide) AIJS (antiinflamatorët Josteroide) dhe Paracetamol.

Duket qarte nga te dhenat se Paracetamoli eshte preparati me i aplikuar ,kjo pa dyshim per te shmangur modifikimin e kurbes febrile dhe simptomatikave te tjera te rendesishme per diagnozen etiologjike.

Anti inflamatorët Josteroide eshte nje tjetër grup i rendesishem per pacientet me Ethe tumorale. Ne kete studim ky grup preparatesh perdoret pothuaj ne te njeten mase si paracetamoli,kjo edhe per shkak te provave terapeutike .

Prova terapeutike me Naproksen ,tashme eshte nje prove e `licensuar` ,e cila ka kaluar kufijte e “perdorimit sipas rastit” ne paciente te caktuar.

Keshtu,ne pacientet me FOU, pasi eshte realizuar triazhi I pare I pacientit dhe jane arritur te perjashtohen patologji te rendesishme infective sipas nje algoritmi diagnostic, aplikohet prova terapeutike e naproksenit (500mg x 2 /po per 7 dite)

Nga studimet e kontrolluara eshte evidentuar se brenda nje periudhe 7 ditore terapi me Naproxen mund te dominojme simptomën e ethes.

Ky grup pacientesh,me reagimin e sipershenuar ndaj terapise me Naproxen ,ka manifestuar ne kohe,malinjanca te natyrave te ndryshme.

Perfundime

Ne studim u perffshine 454 paciente nga te cilet shumica e tyre 231 ose 50.9% e totalit ishin me diagnoze “ Ethe Ethet Akute e Padiferencuar”, me ndryshim sinjifikant me 131 (28.9%) paciente me ethe tumorale dhe 9 (20.3%) paciente me FUO.

FUO infektive rezultuan në: Leishmanioze 44 (47.8%), Bruceloze 31 (33.6%), HIV-AIDS 8 (8.69%), Meningit Tuberkular 5 (5.43%), Malaria 2 (2.17%), Ricketsioze 1 (1%) dhe Borrelioze 1 (1%).

Nga pacientet me FUO mbizoterojne meshkuj (71.7%) e tyre krahasuar me femrat (28.3%).

Mosha mesatare e pacienteve FUO eshte 36.3 (± 15.2) vjeç me rang 14 – 72 vjeç

U gjet mbizoterim i grupmoshes 21-30 vjeç (33%) dhe grupmoshes 41-50 vjeç (24.2%).

Mosha mesatare e meshkujve 37.1 (± 15.3) vjeç eshte ndersa e femrave 33.9 (± 12.7) vjeç.

Pacienti me borelioze kishte moshen me te madhe (69vjeç,) ndjekur nga pacientet me bruceloze (46.15 \pm 13.27 vjeç), pacienti me rikecioze (46 vjeç), pacientet me HIV (34.62 \pm 8.97 vjeç), pacientet me malarie (36.5 \pm 16.26 vjeç) ndersa mosha mesatare me e vogel eshte per pacientet me meningit tuberkular (29.5 \pm 12.66 vjeç)

Ne exitus kane perfunduar 6 (6.5%) paciente (95%CI 2.41-13.62), 2 (33.3%) nga pacientet ishin femra ndersa (66.7%) meshkuj, pacientet i perkisnin grupmoshes 21-40 vjeç, 5 (83.3%) e tyre banonin ne zonene rurale. 50% e e pacienteve exitus ishin me meningit tuberkular dhe nga nje rast ose 16.7% perkatesisht me diagnozat malarie, leishmanioze dhe HIV.

Ne lidhje me tipin e etheve te paraqitur ne FUO Infektive, te gjithë pacienteet me leishmanioze, pacienti me borelioze, 5 (16.1%) nga pacientet me bruceloze dhe 4 (50%) e pacienteve me HIV manifestuan tipin “ethes Continua”

“Ethe intermitente” manifestuan te dy pacientet me malarie, (25%) nga pacientet me HIV dhe (29%) nga pacientet me Bruceloze.

“Ethe rekurrente” manifestuan 17 (54.8%) nga pacientet me Bruceloze, (25%) nga pacientet me HIV dhe pacienti me ricketsiozë.

Ethet Akute te Padiferencuara rezultuan ne:127 raste me Leptospirosis (54.9%),

Encephalitis 26 (11.2%), Fruth 1 (0.4%), Ethe Hemorragjike 44 (19.0%),

Tuberkuloz pulmonar 14 (6.0%), Varicella 8 (3.4%) dhe Hepatitis 11 (4.0)

Mosha mesatare e pacienteve me EAP eshte 38.0 (± 17.8) vjeç me rang 14 – 86 vjeç

Nga pacientet me EAP mbizoterojne meshkuj (81.87%) krahasuar me femrat (18.2%).

U gjet mbizoterim i grupmoshes 21-30 vjeç (26.8%) dhe grupmoshes 51-60 vjeç (19.0%).

Mosha mesatare e meshkujve 39.28 (± 17.89) vjeç eshte me e larte krahasuar me moshen mesatare te femrave 33.21 (± 16.02) vjeç, por pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$).

Pacientet me Encefalit kane moshen me te madhe (42.89 ± 20.62 vjeç) ndjekur nga pacientet me TB pulmonar (38.31 ± 20.71 vjeç), pacienti me Hepatitis (34.71 ± 16.88 vjeç), ,pacienti me Ethe Hemorragjike (38.81 ± 15.89 vjeç), pacientet me Leptospiroze 65 (54.5 ± 7.76 vjeç), pacientet me fruth 28 nderkohe qe mosha mesatare me e vogel eshte per pacientet me Varicelle (23.01 ± 3.442 vjeç)

Ne exitus kane perfunduar 16 (6.9%) paciente (95%CI 3.99 - 10.97).

(18.8%) nga pacientet ishin femra ndersa (81.2%) meshkuj; pacientet i perkisnin grupmoshes 21- 30 vjeç -3 (18.8 %), 31-40 5 (31.3%) raste , 41-50 (31.3%) 5,51-60 3 raste (18.8%) (68.7 %) e tyre banonin ne zonene rurale. 56.3% e e pacienteve exitus ishin me Leptospiroze, 25% Encefalitis dhe 18.8% Ethe Hemorragjike.

Sa i perket tipit te ethes, evidentohet nje shtrirje e Etheve Akute te Padiferencuara ne tre profile te ethes:

Kontinua me 63.2% (Fruth 1, Ethe Hemorragjike 31, Encefalit 15, Varicella 6, Leptospirosis 87 dhe TB pulmonar 10 raste)

Remitente 12.9% (Ethe Hemorragjike 10, Leptospirosis 16 dhe TB Pulmonar 4 raste) dhe

Intermitente 22% (Ethe hemorragjike 3, Encefalit 11, Varicella 2, Leptospirosis 24 raste)

Mosha mesatare e pacienteve me ET eshte $36.3 (\pm 15.2)$ vjeç me rang 14 – 82 vjeç

Nga pacientet me ET mbizoterojne femrat (71.7%) e tyre krahasuar me femrat (28.3%) ($p < 0.01$).

U gjet mbizoterim i grupmoshes 31-40 (28.2%) si dhe grupmoshes 41-50 vjeç (27.5%).

Mosha mesatare e meshkujve eshte $38.69 (\pm 12.9)$ vjeç ndersa mosha e femrave eshte me e madhe, $47.92 (\pm 14.5)$ vjeç, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p < 0.01$).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i vlerave te EBC dhe PCR sipas tipit te etheve

Vlera mesatare e temp. per pacientet me EAP eshte $M = 38.07 \pm 0.86$, per pacientet me FUO eshte $M = 37.8 \pm 0.83$ dhe per pacientet me ethe tumorale eshte $M = 38.3 \pm 1.28$.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndermjet vlerave mestare te temp. sipas origjines dhe sipas tipit te ethes.

Diteqendrimi mesatar per pacientet me EAP eshte $M = 12.2 \pm 5.5$, per pacientet me FUO eshte $M = 14.9 \pm 5.1$ dhe per pacientet me ethe tumorale eshte $M = 13.7 \pm 5.7$.

U gjet korrelacion statistikisht i rendesishem ndermjet vleres se temperatures dhe diteqendrimet.

Sa i perket trajtimit te ethes me antipiretike evidentuam tre grupe te rendesishem medikamentesh: AIS (Antiinflamatorët steroide) AIJS (antiinflamatorët Josteroide) dhe Paracetamol.

REKOMANDIME

Njohja e Sindromeve febrile, identifikimi i karakteristikave klinike, epidemiologjike eshte nje domosdoshmeri tanime.

Po kaq e domosdoshme eshte edhe hartimi I programeve te cilat promovojne si njohjen dhe perqasjen diagnostike te Sindromeve Febrile Akute ashtu edhe per menaxhimin e tyre.

Hartimi dhe me pas prezantimi ne cdo hallke te sistemit shendetesor, I cili bie ne kontakt me pacientin me “Ethe” i Intervistes Epidemiologjike; nje nga hapat e pare dhe te rendesishem drejt diagnozes etiologjike

Edukimi I vazhdueshem mbi ‘Ethen’ ne cdo hallke te sistemit shendetesor ne Shqiperi, me pasoje integrimin e mjekeve dhe prezantimin e tyre me algoritmet e fundit diagnsotik dhe terapeutik te saj.

Hartimi I programeve me qellim azhurnim dhe permirsimin e cilesise se menaxhimit te Ethes edhe ne sektorin privat.

Ne kete menyre ,Ethet e Panjohura te mirefillta nuk do te ndikohen nga protokollet terapeutike te papershtatshme..

Zhvillimi i studimeve te standartizuara mbi semundje dhe patogjene te ndryshem te cilet implikohen ne shfaqjen e Ethes ,duke perfshire ketu edhe ndjeshmerine ndaj antimikrobikeve.

Keto studime duhet te ndermerren ne nivele te ndryshme te kujdesit shendetesor,si dhe ne kushte variable te te dhenave epidemiologjike sezonale dhe grupesh te popullates.

Inkurajimi I kerkimit mbi strategji te reja per testime diagnostike efektive dhe terapeutike per semundjet febrile.

Edukimi dhe informimi i vazhdueshem mbi ethen tumorale, si nje komponent i ri por mjaft i rendesishme i Sindromeve Febrile.

Ethja mund te paraprije shenjat dhe simptomat e nje patologjie tumorale, duke bere, qe rasti te konceptohet si semundje malinje, por te trajtohet si nje patologji infektive.

Nga ana tjeter,Ethja ne tumore mund te lidhet me infeksione te ndryshme, sidomos oportuniste, qe duhet te identifikohen dhe trajtohen ne kohe dhe ne menyre efikase.

Keto te dhena jane shume te rendesishme dhe duhet te kihen parasysh nga te tere klinicistet dhe vecanerisht nga infektologet apo ata, qe merren me sindromin febril te pergjithesi dhe sidomos me FUO.

Bibliografia

1. P.A. Mackowiak Temperature regulation and pathogenesis of fever (6th edition), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practise of infectious disease, vol. 1, Elsevier Churchill Livingstone (2005) pp. 703–718D.
2. Mabey, T. Doherty the febrile patient E. Parry, R. Godfrey, D. Mabey, G. Gill (Eds.), Principles of medicine in Africa (3rd edition), Cambridge University Press (2004), pp. 191-197
3. Dinarello CA, Gelfand JA, Fever and hyperthermia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill's Company, 17th edition, 2005, p. 90–4
4. W.T.A. Todd, D.N.J. Lockwood, F.J. Nye, E.G.L. Wilkins, P.E. Carey Infections and immune failure C. Haslett, E.R. Chilves, N.A. Boon, N.R. Colledge (Eds.), Davidson's principle and practise of medicine (19th edition), Churchill Livingstone Elsevier Limited (2002), pp. 8-115
5. J. Leggett Approach to fever or suspected infection in the normal host G. Lee, D. Ausiello (Eds.), Cecil medicine (23rd edition), Saunders Elsevier (2008), pp. 2112-2124
6. The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences Glossary of terms for thermal physiology 3rd edition, Jpn J Physiol, 51 (2) (2001), pp. 245-280
7. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis 2006; 38:632–8.
8. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86:26–38.
9. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus–associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. Clin Infect Dis. 1999; 28:341–5.
10. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicine [Baltimore]. 1997; 76:392–400.
11. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JA, Thomas EM, Abraham AM, Abraham OC, Thomas K. Acute undifferentiated febrile illness in

- adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors—an experience from a tertiary care hospital in south India. *Trop Doct.* 2010; 40:230–234.
12. Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Infectious Diseases Surveillance Yearbook 2012*. Seoul, Korea: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
 13. Khan, S.A., Bora, T., Chattopadhyay, S., Jiang, J., Richards, A.L., and Dutta, P. Seroepidemiology of rickettsial infections in northeast India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016; 110: 487–49
 14. Peacock, S.J. and Newton, P.N. Public health impact of establishing the cause of bacterial infections in rural Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102: 5–6
 15. Kapasi, A.J., Dittrich, S., Gonzalez, I.J., and Rodwell, T.C. Host biomarkers for distinguishing bacterial from non-bacterial causes of acute febrile illness: a comprehensive review. (E0160278) *PLoS One.* 2016; 11
 16. Ittyachen, A.M. and Ramachandran, R. Study of acute febrile illness: a 10-year descriptive study and a proposed algorithm from a tertiary care referral hospital in rural Kerala in Southern India. *Trop Doct.* 2015; 45: 114–117
 17. Petersdorf RG, Beeson PB. *Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40:1–30.*
 18. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Int J STD AIDS* 1996; 7:170–5
 19. Morch K, Manoharan A, Chandy S, Chacko N, Alvarez-Uria G, Patil S, et al. Acute undifferentiated fever in India: a multicentre study of aetiology and diagnostic accuracy. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):665.
 20. Alt HL, Barker MH. *Fever of unknown origin. JAMA 1930; 94:1457–61.*
 21. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *The New England Journal of Medicine* 2013;368(3):197–199.
 22. Colvin JM Muenzer, JTJaffeDM, et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source, *Pediatrics* 2012,130e1455
 23. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine.* 1961; 40:1–30.
 24. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am.* 1996; 10:111–27.
 25. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991; 11:35–51.

26. Alt HL, Barker MH. *Fever of unknown origin. JAMA 1930; 94:1457–61.*
27. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis 2006; 38:632–8.*
28. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore) 2007; 86:26–38.*
29. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus–associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis. 1999; 28:341–5.*
30. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine [Baltimore]. 1997; 76:392–400.*
31. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JA, Thomas EM, Abraham AM, Abraham OC, Thomas K. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors—an experience from a tertiary care hospital in south India. *Trop Doct. 2010; 40:230–234.*
32. Korea Centers for Disease Control and Prevention. *Infectious Diseases Surveillance Yearbook 2012.* Seoul, Korea: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
33. Khan, S.A., Bora, T., Chattopadhyay, S., Jiang, J., Richards, A.L., and Dutta, P. Seroepidemiology of rickettsial infections in northeast India. *Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016; 110: 487–49*
34. Peacock, S.J. and Newton, P.N. Public health impact of establishing the cause of bacterial infections in rural Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008; 102: 5–6*
35. Kapasi, A.J., Dittrich, S., Gonzalez, I.J., and Rodwell, T.C. Host biomarkers for distinguishing bacterial from non-bacterial causes of acute febrile illness: a comprehensive review. (E0160278) *PLoS One. 2016; 11*
36. Ittyachen, A.M. and Ramachandran, R. Study of acute febrile illness: a 10-year descriptive study and a proposed algorithm from a tertiary care referral hospital in rural Kerala in Southern India. *Trop Doct. 2015; 45: 114–117*
37. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response C B Saper¹, C D Breder

38. C.L. Lim, C. Byrne, J.K.W. Lee Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings *Ann Acad Med Singapore*, 37 (2008), pp. 34-53
39. A. Romanovsky Thermoregulation: some concepts have changed – functional architecture of the thermoregulatory system *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291 (2007), pp. R37-R46
40. S.F. Morrison, K. Nakamura, C.J. Madden Central control of thermogenesis in animals *Exp Physiol*, 93 (May (7)) (2008), pp. 773-797
41. P.A. Mackowiak, S.S. Wasserman, M.M. Levine A critical appraisal of 98.6-degree Fahrenheit, the upper limit of normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich (2006)
42. J. Roth, G.E.P. de Souza Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation *Braz J Med Biol Res*, 34 (3) (2001), pp. 301-314
43. B. Conti, I. Tabarean, C. Andrei, T. Bartfai Cytokines and fever *Front Biosci*, 9 (May) (2004), pp. 1433-1449
44. Y. Ootsuka, W.W. Blessing, A.A. Steiner, A.A. Romanovsky Fever response to intravenous prostaglandin E2 is mediated by the brain but does not require afferent vagal signalling *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294 (2008), pp. R1294-R1303
45. A.A. Romanovsky, M.C. Almeida, D.M. Aronoff, A.I. Ivanov, J.P. Konsman, A.A. Steiner, V.F. Turek Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions *Front Biosci*, 10 (September) (2005), pp. 2193-2216
46. Bodel P. Generalized perturbations in host physiology caused by localized tumors. Tumors and fever. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230:6– <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4522884>
47. Browder AA, Huff JW, Petersdorf RG. The Significance of Fever in Neoplastic Disease. *Annals of Internal Medicine* 1961;55(6):932
48. Boggs, DR and Frei E. Clinical studies of fever and infection in cancer
49. *Cancer* 1960;13(6):1240R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92(6 Suppl):1684–1688. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598887>
50. Beaupre DM, Talpaz M, Marini FC, Cristiano RJ, Roth JA, Estrov Z, et al. Autocrine Interleukin-1? Production in Leukemia Evidence for the Involvement of Mutated RAS6. *Cancer Research* 1999;59(12):2971–2980.

51. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, Wetzler M, Kurzrock R. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(3):575–582. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537119>
52. Seymour JF, Talpaz M, Hagemeister FB, Cabanillas F, Kurzrock R. Clinical correlates of elevated serum levels of interleukin-6 in patients with untreated Hodgkin's disease. *The American Journal of Medicine* 1997;102(1)
53. C.M. Blatteis the onset of fever: new insights into its mechanism
54. A.A. Steiner, A.I. Ivanov, J. Serrats, H. Hosokawa, A.N. Phayre, J.R. Robbins, *et al.* Cellular and Molecular Bases of the Initiation of Fever
55. C.J. Uneke Concurrent malaria and typhoid fever in the tropics: the diagnostic challenges and public health implications *J Vector Borne Dis*, 45 (2) (2008 Jun), pp. 133-142
56. M. Limper, M.D. de Kruif, A.J. Duits, D.P. Brandjes, E.C. van Gorp the diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever *J Infect*, 60 (June (6)) (2010), pp. 409-416
57. Edlow JA. Tick-borne diseases, relapsing fever. *Emedicine specialties; emergency medicine (infectious disease)*. Updated December 9, 2008. Available at:
58. Franco-Paredes, D. Mehrabi, J.C. Calle, R.L. Jurado Night sweats revisited *Infect Dis Clin Pract*, 11 (2002), pp. 291-293
60. Cross AS, Sadoff J, Kelly N, Bernton E, Gernski P. Pretreatment with recombinant murine tumor necrosis factor α /cachectin and murine interleukin 1 α protects mice from lethal bacterial infection. *J Exp Med*. 1989;169:2021-2027
61. Relapsing Fever *Rick D. Kellerman MD, in Conn's Current Therapy 2021, 2021*
62. Periodic Fever Syndromes and Other Inherited Autoinflammatory Diseases *Karyl S. Barron, Daniel L. Kastner, in Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition), 2016*
63. D.M. Musher, V. Fainstein, E.J. Young, T.L. Pruett Fever patterns – their lack of clinical significance *Arch Intern Med*, 139 (11) (1979), pp. 1225-1228
64. J. Tolia, L.G. Smith Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis *Infect Dis Clin N Am*, 21 (2007), pp. 917-936

65. B.A. Cunha Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests *Infect Dis Clin N Am*, 21 (2007), pp. 1137-1187
66. Naing C, Kassim AI. Scaling-up attention to nonmalaria acute undifferentiated fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 331–2. pmid:22541873
67. P.A. Mackowiak, S.S. Wasserman, M.M. Levine An analysis of the quantitative relationship between oral temperature and severity of illness in experimental shigellosis *J Infect Dis*, 166 (1992), pp. 1181-1184
68. Bruschi JL, Garvey T, Corales R, Schmitt SK. Typhoid fever. *Emedicine specialties infectious disease*. updated Apr 8, 2010.
69. C.J. Unk Concurrent malaria and typhoid fever in the tropics: the diagnostic challenges and public health implications *J Vector Borne Dis*, 45 (2) (2008 Jun), pp. 133-14262.
70. Lusch CJ, Serpick AA, Slater L. Antipyretic effect of indomethacin in patients with malignancy. *Cancer* 1968;21(4):781–786.
71. Vanderschueren S, Knockaert DC, Peetermans WE, Bobbaers HJ. Lack of value of the naproxen test in the differential diagnosis of prolonged febrile illnesses. *The American Journal of Medicine* 2003;115(7):572–575.
72. Alsirafy SA, Mesidy El SM, Abou-Elela EN, Elfaramawy YI. Naproxen test for neoplastic fever may reduce suffering. *Journal of Palliative Medicine* 2011;14(5):665–667.
73. Chang H How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: usefulness of the Naproxen test *Heart Lung*, 16 (1987), pp. 122-127
74. Paul De Munter^{1, 2}, Inge Derdelinckx^{1, 2}, Willy E Peetermans^{1, 2}, Steven Vanderschueren^{1, 2}, Eric Van Wijngaerden^{1, 2} Clinical presentation, causes and outcome of febrile episodes in a prospective cohort of HIV-infected patients
75. S Suwanagool¹, T Kolladarungkri, A Leelarasamee, V Chuenarom, J Jearanaisilavong, A Chairasert Prolonged fever due to Mycobacterium avium complex (MAC) disease in advanced HIV infection: a public health concern

76. F. Eichenwald Fever and antipyresis Bull World Health Organ, 81 (5) (2003), pp. 372-374
77. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. Arch Intern Med 2003; 163:1033-41.
78. Zell JA and Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. Supportive Care in Cancer 2005;13(11):870–877
79. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Infectious fever of unknown origin and acute undifferentiated febrile illness with particular epidemiological importance Albanian Medical Journal 2017; 3;49-55
80. M. Qato, N. Como Dh. Kraja, P. Pipero, A. Harxhi et al Ethja Tumore ne Immunodepreset Infeksionet oportuniste dhe infeksionet tek imunodepreset, Nentor 2015
81. M. Qato, N. Como Dh. Kraja, P. Pipero, A. Harxhi et al Infectious Nosologies and Tumor Fever, A crucial Alliance Acta Scientiic Medical Sciences (ISSN: 2582-0931) Volume 4 Issue 3 March 2020
82. M. Qato, N. Como, Dh. Kraja et al Infectious-Mimetic Tumor Fever 16-th International Congress of Infectious Diseases, Cape Town, South Africa, 2014,
83. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Profili i Ethes ne Patologjite Tumore Febrile International Medical Congress in Albania, September 2016
84. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Staphylococic sepsis of Infective Mimetic tumor Abstract book of 5th Eurasia Congress of Infectious Diseases, Tirana, Albania, 15-18 May 2013. P 245
85. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Fever as a first manifestation of advanced gastric carcinoma: A case report International Medical Congress in Albania, September 2016
86. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Clinical and epidemiological survey of infectious pathologies in immunocompromised hosts Konferenca e tete e Europes Juglindore e kemioterapise dhe Infeksionit
87. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Infectious nosologies of Acute Febrile Syndromes in Albanian Adults International Medical Congress in Albania, November 2017
88. M. Qato, N. Como, Dh. Kraja, A. Harxhi, P. Pipero Infection Mimetic Tumor Fever In Albanian Adults, Epidemiological and Nosographical Data “Medico Research Chronicles 002155/BLP/S/2017”, vol 5, issue 3
89. M. Qato, N. Como Dh. Kraja, A. Harxhi, P. Pipero et al Epidemiological and clinical review of FOU in Albanian Adults 7th Eurasia Congress of Infectious Diseases, September 30 –October 3 2015, Tbilisi, Georgia

90. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero et al Moribilliform exanthema, the first manifestation of cutaneous Non-Hodgkin lymphoma International medical congress in Albania, April 24,25 2015 ISBN 978-999 56-51-93-0
91. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Current profile of acute rheumatic fever and valvulitis in southern India. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(5):57392.
92. London School of Hygiene and Tropical Medicine. Accessed 24 September 2018.Febrile Illness Evaluation in a Broad Range of Endemicities (FIEBRE).
93. Bhaskaran, D., Chadha, S.S., Sarin, S. *et al.* Diagnostic tools used in the evaluation of acute febrile illness in South India: a scoping review. *BMC Infect Dis* 19, 970 (2019).
94. Tolia, L.G. SmithFever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis *Infect Dis Clin N Am*, 21 (2007), pp. 917-936
95. B.A. CunhaFever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests *Infect Dis Clin N Am*, 21 (2007), pp. 1137
96. M. Qato, Dh. Kraja, N. Como, A. Harxhi, P. Pipero e bp the diagnostic value of C-reactive protein in Infectious Mimetic Tumor Fever 7th Eurasia Congress of Infectious Diseases, September 30 –October 3 2015, Tbilisi, Georgia
97. Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ.* 2010;341:C5470.
98. Bhargava A, Ralph R, Chatterjee B, et al. Assessment and initial management of acute undifferentiated fever in tropical and subtropical regions. *BMJ.* 2018 Nov 29;363:k4766.
99. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003 Mar 10;163(5):545-51.
100. Takahashi T, Herrera MF, Onuma L, et al. Diagnostic laparotomy in fever of unknown origin. *Rev Invest Clin.* 1991 Jan-Mar;43(1):25-30.
101. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults *Clin Infect Dis* 1997; 24: 291-300.
102. Knochaert dc, Vannestel J, Bobbaers HJ: Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 184-196
- 103 Lo Re V., Gluckman S.J. Fever in the returned traveler. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68:134.

104. Crump J.A. Typhoid fever and the challenge of nonmalaria febrile illness in Sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2012;54(8):1107–1109.
105. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JAJ, Thomas EM, et al. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: The disease spectrum and diagnostic predictors - an experience from a tertiary care hospital in South India. *Trop Dr.* 2010;40(4):230–4
106. El-Radhi AS. Changing concepts of fever: BC to the present. *Proc R Coll Physicians Edinb.* 1995; 25:267–278.
- 107 Hakki S, Harwood SJ, Morrissey MA, C AMBLIN JG, et al: Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *ClinOrthop* 1997; 335: 275-285
- 108 Becker W, Palestro CJ, Winship J, Feld T, et al: Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (leukoscan). *Clin Orthop* 1996; 329: 263-272.
109. Ozaras R, Celik AD, Zengin K. et al. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin? *Acta Chir Belg.* 2005; 105:89–92.
110. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. In JS Remington, MNSwartz eds. *Current Clinical Topics in Infectious*
111. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EMHA, Corstens FHM, et al. *Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:29–37.112.
112. Mete B, Vanli E, Yemisen M, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci.* 2012;9(8):682–9.
113. Ozaras R, Celik AD, Zengin K. et al. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin? *Acta Chir Belg.* 2005; 105:89–92
114. Knochaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of diagnostics spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-55
115. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003; 163:545–51.
116. Yu KK, Chen SS, Ling QX, et al. Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):5862–6.
117. Hi XC, Liu XQ, Zhou BT, et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking union medical college hospital in the past 26 years. *Chin Med J.* 2013;126(5):808–12.

118. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231– 42.
119. Rolston KV, Bodey GP. Comment on: empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 478; author reply 79-80.
120. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104 ((suppl)) 2S- 8S
121. Styrt B, Sugarman B. Antipyresis and fever. *Arch Intern Med.* 1990;150:1589- 1597
122. Carabaza A, Cabre F, Rotllan E et al. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:505- 512
123. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Zhang H, Wu Y, Lin Z, Zhong X, Liu T, Huang Z, Yang Y.
124. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. Chang JC, Gross HM.
125. Antipyretic effect of naproxen in neoplastic fever M Kondo ¹ , Y Ando, S Tominaga, T Nakayama, T Kuribayashi, S Hashimoto
126. How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: usefulness of the naproxen test. Chang JC. *Heart Lung.* 1987 Mar;16(2):122-7. PMID: 30289
127. The Naproxen Test as a Diagnostic Tool in the Causative Differentiation of Fever Emmanuel Edwin R. Dy, M.D., * Patrick Gerard L. Moral, M.D.** and Sandra Teresa G. Victorio-Navarra, M.D.*
128. Warshaw LL, Carey RW, Robinson DR. Control of fever associated with visceral cancers by indomethacin. *Surgery* 1981; 89(4):414-416
129. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984; 76:597-603.
130. Geisler C, Goetzche PC, Schude Hansen S et al. Naproxen has greater antipyretic effect on Hodgkin's disease-related fever than on other tumors or infection. *Stand J Haematol* 1985; 35:325- 328.